HAL open science

Valeurs de référence du valproate de sodium (CAS n°1069-66-5). Valeurs toxicologiques de référence par voie orale et inhalation, valeurs limites d'exposition professionnelle et valeurs biologiques

Elisabeth Elefant, Marie-Chantal Canivenc-Lavier, François Clinard, Dany Chevalier, Raphaël Delépée, Jean-Baptiste Fini, Bénédicte Lelièvre, Frédéric Lirussi, Dominique Masset, Jean-Ulrich Mullot, et al.

To cite this version:

Elisabeth Elefant, Marie-Chantal Canivenc-Lavier, François Clinard, Dany Chevalier, Raphaël Delépée, et al.. Valeurs de référence du valproate de sodium (CAS n°1069-66-5). Valeurs toxicologiques de référence par voie orale et inhalation, valeurs limites d'exposition professionnelle et valeurs biologiques. [0] Saisine n° 2018-SA-0214, Anses. 2021, 241 p. hal-03248527

HAL Id: hal-03248527

https://hal.inrae.fr/hal-03248527v1

Submitted on 3 Jun 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

anses

Valeurs sanitaires
de référence

Le valproate de sodium

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Février 2021

CONNAÎTRE, ÉVALUER, PROTÉGER

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 18 février 2021

AVIS
de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

relatif aux valeurs de référence du valproate de sodium (CAS n°1069 66-5) - Valeurs toxicologiques de référence par voie orale et inhalation, valeurs limites d'exposition professionnelle et valeurs biologiques

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.
L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.
Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont publiés sur son site internet.

L'Anses a été saisie le 28 septembre 2018 par la Direction générale de la santé (DGS) et la Direction générale de la prévention des risques (DGPR) pour élaborer une valeur toxicologique de référence (VTR) chronique par inhalation pour le valproate de sodium, puis le 5 avril 2019 par la Direction générale du travail (DGT), la DGS et la DGPR pour définir des valeurs de référence (VR) pouvant être utilisées pour la surveillance des expositions professionnelles au valproate.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Le site de Sanofi situé à Mourenx, dans le bassin industriel de Lacq (64), produit un médicament antiépileptique, la Dépakine®, dont le principe actif est le valproate de sodium (VPS). Ce site est une installation classée pour la protection de l'environnement (ICPE) soumise à autorisation au titre de l'article L.511-1 et suivants du Code de l'environnement. Les rejets dans l'environnement d'une telle installation sont encadrés par des limites établies sur la base d'une évaluation quantitative des risques sanitaires (EQRS).

En 2017, Sanofi Chimie a réalisé une évaluation de l'impact sur la santé et l'environnement des rejets atmosphériques de valproate, en utilisant des valeurs toxicologiques de référence (VTR) à seuil par voie orale, cutanée et respiratoire proposées par le bureau d'étude CEHTRA (Consultancy for Environmental & Human Toxicology and Risk Assessment). Parmi les différentes VTR proposées par CEHTRA, Sanofi a utilisé les VTR fondées sur des effets tératogènes. L'EQRS conduite par la société AECOM pour le compte de Sanofi, en vue d'estimer les risques pour les riverains et les professionnels travaillant à proximité du site, a conclu que « les risques sanitaires liés aux rejets actuels et passés de valproate [étaient] inférieurs aux valeurs de référence » proposées par CEHTRA.

L'Anses a été saisie le 29 juin 2018 par la DGS et la DGPR afin de mener, en urgence, une analyse critique des VTR du valproate élaborées pour le compte de Sanofi et utilisées dans le cadre de cette EQRS.

Dans son avis du 12 juillet 2018, l'Anses n'a pas remis en cause le choix de construire une VTR à seuil mais n'a pas retenu les VTR élaborées par les deux bureaux d'études, EQUITOX (2015) et CEHTRA (2017), à partir des données animales et/ou humaines car de nombreuses données chez l'Homme disponibles dans la littérature n'avaient pas été prises en compte (Anses, 2018).

Dans ce contexte, et au titre de la sécurité des professionnels exposés au valproate, une campagne de mesures de la concentration d'acide valproïque (VPA) dans le sang des employés de l'usine a été organisée par le service de santé au travail de l'entreprise du 27 novembre à la mi-décembre 2018. Le groupe d'alerte en santé travail (GAST) de Nouvelle-Aquitaine a été associé au suivi de cette campagne.

Pour l'analyse de cette campagne de mesures, l'entreprise Sanofi s'est référée à une valeur biologique repère dans le sang de 5 $mg.L^{-1}$.

Ainsi, la DGT, la DGS et la DGPR ont saisi l'Anses, le 5 avril 2019, pour mener, en urgence, une analyse critique de la valeur biologique utilisée comme repère par Sanofi pour évaluer l'imprégnation de ses travailleurs. Au vu des données disponibles, le choix du dosage du valproate dans le sang n'a pas été remis en cause. Néanmoins, au regard de la cinétique d'élimination plasmatique de cette substance et de l'existence de métabolites urinaires, il n'a pas été exclu qu'un autre biomarqueur puisse être un meilleur témoin de l'exposition agrégée sur une période plus longue. Concernant le calcul de la valeur limite biologique (VLB), l'approche basée sur la dose thérapeutique est à privilégier mais la dose thérapeutique de 1200 $mg.j^{-1}$ retenue pour le calcul de la VLB est critiquable compte tenu des données actuellement disponibles. En effet, des effets indésirables, notamment reprotoxiques, pourraient être observés à des doses inférieures à 1200 $mg.j^{-1}$. Par ailleurs, plusieurs incohérences ou un manque de justification de certains choix ont été relevés lors du calcul de VLB, en particulier au niveau de l'application des facteurs d'incertitude/de protection. Par conséquent, la VLB de 5 $mg.L^{-1}$ utilisée par Sanofi n'a pas été retenue. Enfin, ne disposant pas de suffisamment d'informations, il n'a pas été possible d'apporter un regard critique et de se prononcer sur la méthode d'analyse et les modalités de prélèvement. L'Anses a, par conséquent, recommandé :

- de réaliser une revue approfondie de la littérature prenant en compte les données les plus récentes, en particulier chez l'Homme ;
- d'évaluer de manière approfondie la possibilité de recommander des valeurs de référence pouvant être utilisées pour la surveillance biologique des expositions professionnelles au valproate (Anses, 2019).

Au regard des différents éléments, l'Anses a été saisie le 28 septembre 2018 par la DGS et la DGPR pour élaborer une VTR chronique par inhalation pour le valproate de sodium, puis en avril 2019 par la DGT, la DGS et la DGPR pour définir des valeurs de référence pouvant être utilisées pour la surveillance des expositions professionnelles au valproate.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'expertise relève du domaine de compétences du comité d'experts spécialisés (CES) « Valeurs sanitaires de référence » (CES VSR). L'Anses a confié l'expertise au groupe de travail « Valproate de sodium » et au groupe de travail « Indicateurs biologiques d'exposition » (GT IBE). Les travaux ont été présentés au CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques entre le 18 octobre

2018 et le 10 décembre 2020. Ils ont été adoptés par le CES « Valeurs sanitaires de référence » réuni le 10 décembre 2020.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.
Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

Afin de conduire cette expertise, l'Anses a réalisé une synthèse des données toxicologiques sur la base des rapports réalisés par des organismes reconnus au niveau international (EMA, 2014 et 2018 ; PNDS, 2017a et b) et d'une revue systématique réalisée par Nanau et Neuman (2013) sur les effets indésirables du valproate, complétée par une recherche bibliographique réalisée par l'Anses jusqu'en décembre 2019. Pour les travaux d'expertise, seules les études par voie orale ou par voie respiratoire avec le valproate, en monothérapie, ont été mentionnées. Seuls les effets adverses ont été décrits dans la synthèse des données toxicologiques et pharmacologiques. Les effets bénéfiques du valproate n'ont pas été traités dans ce rapport. Une synthèse des données de pharmacocinétique a également été réalisée à partir de revues et d'articles originaux identifiés grâce à une recherche bibliographique arrêtée en avril 2020.

Au cours du traitement de cette saisine, une convention de coopération scientifique a été réalisée avec l'European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy (EURAP) et un statisticien membre d'EURAP afin de modéliser une relation dose-réponse à partir des données individuelles disponibles dans le registre pour les effets tératogènes du valproate.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES ET DES GT

3.1. Synthèse des données toxicologiques et pharmacologiques

- **Toxicocinétique**

Chez l'Homme, après administration par voie orale, le valproate est rapidement absorbé par le tractus gastro-intestinal. Il est fortement lié aux protéines plasmatiques (≥ 90 %), en particulier à l'albumine. La relation entre le taux de liaison aux protéines plasmatiques et la concentration en valproate est non linéaire, la fraction libre de valproate augmentant aux fortes concentrations thérapeutiques en raison d'une saturation des sites de liaison. Cette augmentation de la fraction libre compense la saturation de la cinétique et la clairance reste à peu près constante sur une gamme de concentration de 50-100 µg/L (Navarro et Mazoit, 2009). L'état d'équilibre des concentrations est atteint au bout d'environ 3 à 5 jours. Chez l'adulte, le volume de distribution du valproate est faible (de 0,1 à 0,5 $L.kg^{-1}$) et la demi-vie d'élimination terminale du valproate est comprise entre 9 et 18h. Cette substance est métabolisée essentiellement par le foie, majoritairement par glucuroconjugaison directe, β- et ω-oxydations. La voie urinaire est la principale voie d'excrétion du valproate ainsi que de ses nombreux métabolites.

- **Toxicité**

Les principales données disponibles sur la toxicité du valproate de sodium proviennent des études cliniques et des résultats des études expérimentales chez l'animal suite à une exposition par voie orale. Aucune étude sur les effets du valproate par voie respiratoire ou cutanée n'a été identifiée. Au regard des données actuellement disponibles, rien ne permet de supposer que les effets induits par voie respiratoire ou cutanée puissent être différents de ceux induits par voie orale (Anses, 2018).

La revue des études a mis en évidence deux types d'effets indésirables majeurs du valproate chez l'Homme :

- de **nombreux effets indésirables suite à une exposition chronique**, en particulier, une hépatotoxicité, une neurotoxicité, des troubles métaboliques et hormonaux et des effets sur

la fertilité. Chez l'Homme, ces effets sont observés à des doses situées dans la fourchette thérapeutique, souvent dès la plus faible posologie, soit 10 mg/kg/j (posologie quotidienne initiale moyenne). Aucune étude chez l'Homme n'a permis d'identifier de relation dose-réponse pour ces effets ;

- des **effets malformatifs et neurodéveloppementaux,** en cas d'exposition *in utero* :
  - le valproate en monothérapie entraîne un syndrome polymalformatif avec un taux de prévalence de près de 11%. Les malformations les plus fréquentes sont les cardiopathies, les anomalies de fermeture du tube neural (*spina bifida* essentiellement), les hypospadias, les malformations rénales, les malformations des membres, les fentes labiales et/ou palatines, les craniosténoses et les dysmorphies faciales caractéristiques. Ce risque malformatif existe même à faible posologie (200 mg/j). La fenêtre d'exposition de ces effets se situe au cours des 2 premiers mois de grossesse pendant l'organogenèse. Des effets tératogènes sont également mis en évidence dans des études animales ;
  - des effets neurodéveloppementaux ont été décrits chez des enfants de mères exposées au valproate pendant la grossesse à des doses de 800-1000 mg/j, en particulier des troubles cognitifs (retards mentaux) et des troubles psychiatriques (troubles du spectre autistique, troubles de déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH), troubles cognitifs). La fenêtre de susceptibilité de survenue de ces effets est incertaine et la possibilité d'un risque tout au long de la grossesse ne peut être exclue ;
  - ces effets sont observés avec une relation dose-réponse.

Il n'existe pas d'étude aussi bien chez l'Homme que chez l'animal réalisée à des doses *infra* thérapeutiques. Il n'est donc pas possible d'exclure la survenue d'effets indésirables à des doses plus faibles.

Les données disponibles ne permettent pas de conclure, à ce jour, sur le **potentiel génotoxique** du valproate. Suite à une évaluation européenne par le Comité d'évaluation des risques en pharmacovigilance (PRAC) sur les aspects grossesse et troubles neurodéveloppementaux du valproate, l'agence européenne du médicament (EMA) a recommandé de réaliser des tests *in vitro,* actuellement en cours d'analyse par le PRAC.
A ce jour, il n'existe pas de donnée indiquant que le valproate ou ses dérivés possèdent un effet **cancérogène** chez l'Homme. Chez l'animal, les études de cancérogénicité n'ont pas mis en évidence de potentiel cancérogène.

3.2. Valeurs toxicologiques de référence

3.2.1. Proposition de VTR reprotoxiques

3.2.1.1. VTR reprotoxique par voie orale

- <u>Choix de l'effet critique</u>

Suite à une exposition *in utero*, le valproate entraîne des malformations congénitales majeures (MCM) et des effets neurodéveloppementaux (troubles du spectre autistique, TDAH, troubles cognitifs). Ces malformations congénitales et ces effets neurodéveloppementaux dépendent de la dose sans qu'il soit possible d'identifier une dose n'induisant pas d'effet adverse sur la base des données disponibles. En effet, les données disponibles chez l'Homme sont issues de suivis thérapeutique et/ou de pharmacovigilance et concernent des utilisations à des doses thérapeutiques, c'est-à-dire des doses induisant les effets souhaités dans le cadre d'une thérapie.

Chez l'Homme, le valproate en monothérapie entraîne des MCM avec un taux de prévalence de près de 11%. Ce risque malformatif existe même à faible posologie (200 mg/j).
Les effets neurodéveloppementaux sont décrits chez des enfants de mères exposées au valproate pendant la grossesse à des doses de 800-1000 mg/j, en particulier des troubles cognitifs et des troubles psychiatriques.

Les données concernant les effets malformatifs survenant aux doses les plus faibles étant les mieux étayées, les malformations congénitales majeures chez les nouveau-nés de mères exposées lors de leur grossesse sont retenues comme effet critique.

- Choix de l'étude clé

Selon la méthode d'élaboration des VTR de l'Anses (Anses, 2017a), les données de bonne qualité chez l'Homme sont préférées aux données obtenues chez l'animal.

De nombreuses études mettant en évidence des MCM induites par le valproate sont disponibles mais peu indiquent des niveaux de dose et de relation dose-réponse (Annexe 14 du rapport). Parmi ces études, l'étude de Tomson *et al.* (2018) a été retenue comme étude clé car :

- il s'agit d'une étude de cohorte prospective récente de bonne qualité, portant sur un grand nombre de grossesses et dont le protocole est bien décrit ;
- l'exposition est évaluée à partir des posologies journalières prescrites par les médecins/neurologues et prend bien en compte la fenêtre d'exposition, à savoir les 2 premiers mois de grossesse pendant l'organogenèse ;
- seules les MCM ont été considérées dans le registre EURAP. Les malformations congénitales mineures étaient exclues. Les MCM ont été enregistrées par le médecin déclarant et classées, validées par un comité de classification *ad hoc* indépendant ;
- l'évaluation de la prévalence des MCM est réalisée en prenant en compte les malformations observées jusqu'à 12 mois après la naissance ;
- elle est robuste par la compilation des données de 45 pays dont la France.

Cette étude présente néanmoins une limite, à savoir l'absence de témoins non épileptiques et non traités. En effet, les auteurs comparent les taux de MCM entre médicaments anticonvulsivants. La lamotrigine présente le plus faible taux de MCM.

- Choix de la dose critique

Les données issues de l'étude de Tomson *et al.* (2018) mettent en évidence une relation dose-réponse entre l'incidence de MCM chez le fœtus et l'exposition *in utero* au valproate de sodium au cours de la grossesse. Dans l'étude de Tomson *et al.* (2018), il n'y a pas de groupe témoin non traité. Néanmoins, plusieurs études décrivent un taux de MCM dans une population témoin constituée de femmes enceintes épileptiques non traitées ou non épileptiques et non exposées à des antiépileptiques. Ces données indiquent que le risque de MCM chez des enfants de mères épileptiques non traitées et de mères non épileptiques non exposées est similaire. Les experts ont retenu les données chez des femmes non épileptiques non exposées issues d'une méta-analyse récente de bonne qualité réalisée par Weston *et al.* (2016) comme population de comparaison. La population prise en compte dans la méta-analyse de Weston *et al*. est similaire à celle d'EURAP.

Afin d'élaborer une benchmark dose (BMD), la relation dose-réponse a été modélisée à partir des données individuelles du registre EURAP utilisées dans l'étude de Tomson *et al.* (2018). Plusieurs

BMD/BMDL[1] ont été modélisées pour différents BMR[2] (10 ; 7,5 ; 5 et 4%) et différents types de population témoin (femmes épileptiques non traitées ; femmes non épileptiques non exposées issues de l'étude de Weston *et al.,* 2016).

Concernant le choix du BMR, l'Anses recommande habituellement un BMR de 1% pour les données quantales lors de l'utilisation de données issues d'une étude épidémiologique. En cas de forte dépendance au modèle, il est recommandé de retenir un BMR plus élevé qui donnera un résultat plus robuste. Ainsi, les modèles ne convergeant pas en dessous de 5%, il a été retenu pour l'estimation de la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% une dose correspondant à une augmentation de 5% de la réponse par rapport au groupe non exposé.

Les calculs de BMD ont été réalisés selon 2 hypothèses : le choix d'un BMR en extra risque ou en risque additionnel. Un BMR en extra risque est retenu puisqu'il permet de prendre en compte la réponse au bruit de fond et ainsi de ne pas tenir compte des individus présentant une réponse sans être exposés.

Enfin, les experts ont retenu les femmes non épileptiques non exposées comme population témoin, l'objectif étant de modéliser une BMDL applicable en population générale.

Ainsi, les experts ont retenu comme dose critique **une $BMD_{5\%}L_{95\%}$ de 158 mg/j,** correspondant à **2,26 mg/kg/j** (en considérant un poids de 70 kg par défaut).

- <u>Ajustement allométrique</u>

Il n'est pas nécessaire de réaliser un ajustement allométrique, les données étant issues d'une étude chez l'Homme.

- <u>Choix des facteurs d'incertitude</u>

Le calcul de la VTR à partir de la BMDL a été effectué à l'aide des facteurs d'incertitude suivants (Anses, 2017a) :

- variabilité inter-espèces (UF_A) : 1 car utilisation de données humaines ;
- variabilité interindividuelle (UF_H) : 10. Bien que les MCM soient observées chez des nouveau-nés de femmes épileptiques qui constituent une population spécifique, la valeur par défaut de 10 est utilisée. Ce facteur tient compte à la fois du peu de données d'exposition embryo-fœtale, des variations interindividuelles chez la femme enceinte et de la variabilité du ratio de concentration sanguine fœtus/mère (entre 1,3 et 4,6 (Tisdale *et al.,* 1992 ; Johanessen *et al.*, 1992)) ;
- utilisation du point de départ ($UF_{B/L}$) : 1 car modélisation conduisant à une BMDL ;
- insuffisance des données (UF_D) : 3 afin de prendre en compte l'absence de donnée pour des doses inférieures aux doses thérapeutiques.

Les experts ont retenu un facteur d'incertitude global de 30 pour la construction de la VTR.

- Proposition de VTR reprotoxique par voie orale et niveau de confiance

$$\mathbf{VTR_{\text{reprotoxique voie orale}} = 2{,}26 / 30 = 0{,}08\ mg.kg^{-1}.j^{-1}}$$

Le niveau de confiance global **fort** a été attribué à cette VTR chronique en se basant sur les 4 critères : la nature et la qualité des données (niveau de confiance moyen), le choix de l'effet critique

[1] BMDL : Limite inférieure de l'intervalle de confiance de la benchmark dose
[2] BMR : benchmark response

et le mode d'action (niveau de confiance fort), le choix de l'étude clé (niveau de confiance fort) et le choix de la dose critique (niveau de confiance fort).

3.2.1.2. VTR reprotoxique par voie respiratoire

En l'absence d'étude sur la voie inhalée, une transposition voie à voie est proposée pour construire une VTR reprotoxique pour la voie respiratoire. Ce calcul est basé sur une absorption par voie orale de 100% et une absorption par défaut de 100% pour la voie respiratoire (pour l'Homme comme pour l'animal). La dose critique établie chez l'Homme est convertie en dose critique en utilisant un volume d'air respiré sur 24 heures de 20 m^3 pour un poids moyen de 70 kg (ECHA, 2012).

VTR voie respiratoire = VTR voie orale x 70 kg/20 m^3

$$VTR_{reprotoxique} \text{ inhalation} = \mathbf{0{,}26\ mg.m^{-3}}$$

Le niveau de confiance d'une VTR construite par extrapolation voie à voie basée sur l'hypothèse par défaut d'une absorption de 100% pour la voie orale et la voie respiratoire (pour l'Homme comme pour l'animal) est considéré comme **faible**.

3.2.2. Proposition de VTR chroniques par voie orale et par inhalation

3.2.2.1. VTR chronique par voie orale

- Choix de l'effet critique

Chez l'Homme, de nombreux effets indésirables sont observés après exposition au valproate aux doses thérapeutiques prescrites, notamment une hépatotoxicité, une neurotoxicité, des troubles métaboliques et hormonaux et des effets sur la fertilité. Les experts soulignent que l'ensemble de ces effets est observé aux doses thérapeutiques, seules doses pour lesquelles des données sont disponibles et de bonne qualité. Ils notent l'absence d'études chez l'Homme mettant en évidence une relation dose-réponse. **Ainsi, les experts retiennent comme effet critique l'ensemble des effets indésirables observés aux doses thérapeutiques.**

- Choix de l'étude clé et de la dose critique

Selon la méthode d'élaboration des VTR de l'Anses (Anses, 2017a), les données de bonne qualité chez l'Homme sont préférées aux données obtenues chez l'animal. De nombreuses études chez l'Homme, réalisées à des doses thérapeutiques, sont disponibles mais ne mettent pas en évidence de relation dose-réponse. Les études disponibles chez l'animal mettent en évidence des effets similaires mais à des niveaux d'exposition 100 fois plus élevés que chez l'Homme. De ce fait, les experts retiennent comme dose critique la limite inférieure de la dose posologique initiale moyenne (10-15 mg/kg/j), soit 10 mg/kg/j (Vidal, 2018).

- Ajustement allométrique

Il n'est pas nécessaire de réaliser un ajustement allométrique, les effets considérés étant des effets indésirables observés chez l'Homme.

- Choix des facteurs d'incertitude

Le calcul de la VTR à partir de la dose posologique minimale a été effectué à l'aide des facteurs d'incertitude suivants (Anses, 2017a) :

- variabilité inter-espèces (UF_A) : 1 car utilisation de données humaines ;
- variabilité interindividuelle (UF_H) : 10. Les effets indésirables étant observés chez une population particulière (personnes traitées par le valproate pour des pathologies neurologiques), la valeur par défaut de 10 est utilisée afin de prendre en compte la variabilité interindividuelle au sein de la population générale. Il existe une sensibilité de certaines populations présentant des pathologies ou déficits mitochondriaux et qui sont par conséquent plus vulnérables à l'action du valproate (Bellinge *et al.,* 2016) ;
- transposition subchronique à chronique (UF_S) : 1 car une dose thérapeutique est une dose qui prend en compte une exposition chronique ;
- utilisation du point de départ ($UF_{B/L}$) : 10 du fait de l'utilisation d'une dose thérapeutique à laquelle des effets indésirables sont déjà observés ;
- insuffisance des données (UF_D) : 3 afin de prendre en compte l'absence de donnée à des doses inférieures à des doses thérapeutiques.

Un facteur d'incertitude global de 300 est appliqué pour la construction de la VTR.

- Proposition de VTR chronique par voie orale et niveau de confiance

$$\mathbf{VTR_{\text{chronique voie orale}} = 10 / 300 = 0{,}03\ mg/kg/j}$$

Un niveau de confiance global **moyen** a été attribué à cette VTR chronique en se basant sur les 4 critères : la nature et la qualité des données (niveau de confiance moyen), le choix de l'effet critique et le mode d'action (niveau de confiance fort) et le choix de la dose critique (niveau de confiance faible).

3.2.2.2. VTR chronique par voie respiratoire

En l'absence d'étude sur la voie inhalée, une transposition voie à voie est proposée pour construire une VTR chronique pour la voie respiratoire selon la même méthodologie que utilisée en 3.2.1.2.

$$\mathbf{VTR_{\text{chronique inhalation}} = 0{,}12\ mg/m^3}$$

Le niveau de confiance d'une VTR construite par extrapolation voie à voie basée sur l'hypothèse par défaut d'une absorption de 100% pour la voie orale et la voie respiratoire (pour l'Homme comme pour l'animal) est considéré comme **faible**.

3.2.3. Conclusion

Des VTR pour les effets chroniques d'une part et pour les effets reprotoxiques d'autre part, par voie orale et par inhalation sont proposées pour le valproate de sodium (Tableau 1).

La nature de la VTR (aiguë, subchronique, chronique) est déterminée en partie par la durée d'exposition des études toxicologiques mais également des besoins en évaluation de risques sanitaires. Pour rappel, dans le cadre des VTR et en lien avec les scénarios d'exposition généralement pris en compte en évaluation des risques sanitaires chez l'Homme, l'Anses distingue trois types de durée d'exposition :

- expositions aiguës, de 1 à 14 jours ;
- expositions subchroniques, de 15 à 364 jours ;
- expositions chroniques, à partir de 365 jours.

Les VTR chroniques sont utilisées pour protéger l'ensemble de la population, y compris les populations sensibles comme les enfants, des effets d'une substance à la suite d'une exposition chronique, c'est-à-dire de plus d'un an.
Concernant les VTR dites reprotoxiques, celles-ci sont basées sur les effets tératogènes observés à la suite à une exposition au valproate de sodium *in utero.* Ces VTR reprotoxiques s'appliquent uniquement aux femmes enceintes ou en âge de procréer dans l'objectif de protéger le fœtus des effets d'une substance. Elles s'appliquent sur une durée d'exposition de 24 heures car, lors d'une grossesse, il peut suffire d'une exposition unique ou sur une seule journée pour provoquer une atteinte fœtale. Cette approche nécessite donc de s'assurer que la VTR doit être toujours respectée et ce de manière répétée tout au long de la grossesse.

Tableau 1 : VTR reprotoxique et chronique par voies orale et respiratoire pour le valproate de sodium

Type de VTR	Effet critique (étude clé)	Concentration critique	UF	VTR
VTR reprotoxique par voie orale	Malformations congénitales majeures Tomson *et al.* (2018) : étude observationnelle	LOAEL = 100 mg/j $BMD_{5\%}L_{95\%}$ = 158 mg/j = 2,26 mg/kg/j	30 UF_A : 1 UF_H : 10 UF_L : 1 UF_S : 1 UF_D : 3	**0,08 mg.kg^{-1}.j^{-1}** **Niveau de confiance : fort**
VTR reprotoxique par voie respiratoire		LOAEL = 1,43 mg/kg/j $BMD_{5\%}L_{95\%}$ = 158 mg/j = 2,26 mg/kg/j <u>Transposition voie à voie</u> $BMD_{5\%}C_{95\%}$ = $BMD_{5\%}L_{95\%}$ x 70kg/20m^3		**0,26 mg.m^{-3}** **Niveau de confiance : faible**
VTR chronique par voie orale	Ensemble des effets indésirables liés au traitement par le valproate	Dose posologique minimale moyenne : 10 mg/kg/j	300 UF_A : 1 UF_H : 10 UF_L : 10 UF_S : 1 UF_D : 3	**0,03 mg.kg^{-1}.j^{-1}** **Niveau de confiance : moyen**
VTR chronique par voie respiratoire		Dose posologique minimale moyenne : 10 mg/kg/j <u>Transposition voie à voie</u> Concentration = dose posologique minimale x 70 kg/20 m^3 = 35 mg/m^3		**0,12 mg.m^{-3}** **Niveau de confiance faible**

3.3. Valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel

3.3.1. Valeurs atmosphériques

3.3.1.1. VLEP-8h[3]

3.3.1.1.1. Choix de l'effet critique, de l'étude clé et de la concentration critique :

Aucune étude par voie inhalée n'a été identifiée dans la littérature aussi bien chez l'Homme que chez l'animal.
Chez l'Homme, de nombreux effets indésirables sont observés après exposition par voie orale au valproate aux doses thérapeutiques prescrites, notamment une hépatotoxicité, une neurotoxicité, des troubles métaboliques et hormonaux et des effets sur la fertilité. Les études disponibles n'ont pas permis de mettre en évidence une dose sans effet, ni de relation dose-réponse. Ainsi, ces effets peuvent apparaitre dès la plus faible dose prescrite, soit 10 mg/kg/j (limite inférieure de la posologie quotidienne initiale moyenne) (Vidal, 2018).
Suite à une exposition *in utero*, le valproate entraîne un syndrome polymalformatif et des effets neurodéveloppementaux (troubles du spectre autistique, TDAH, troubles cognitifs). Ces MCM et ces effets neurodéveloppementaux dépendent de la dose mais, sur la base des données disponibles, il n'est pas possible d'identifier une dose n'induisant pas d'effet. Les MCM ont été observées chez des enfants de mères exposées au valproate pendant la grossesse à des doses à partir de 200 mg/j tandis que les effets neurodéveloppementaux sont décrits aux doses de 800-1000 mg/j.
Les données concernant les effets malformatifs survenant aux doses les plus faibles décrites et étant de surcroit les mieux étayées, le CES retient les malformations congénitales majeures chez les nouveau-nés de mères exposées lors de leur grossesse comme effet critique pour construire la VLEP-8h.
Ces effets ont été observés dans de nombreuses études mais peu indiquent des niveaux de dose et de relation dose-réponse. Parmi les études disponibles, l'étude de Tomson *et al*. (2018) a été retenue comme étude clé (cf. §3.2.1.1). Celle-ci met en évidence une relation dose-réponse entre l'incidence de MCM chez le fœtus et l'exposition *in utero* au valproate de sodium au cours de la grossesse.
La relation dose-réponse a été modélisée à partir des données individuelles du registre EURAP utilisées dans l'étude de Tomson *et al.* (2018) afin d'élaborer une $BMD_{5\%}L_{95\%}$ de 158 mg/j (cf. §3.2.1.1).
Le CES retient cette $BMD_{5\%}L_{95\%}$ de 158 mg/j, équivalente à 2,26 mg/kg/j (en considérant un poids de 70 kg), comme point de départ pour l'élaboration de la VLEP-8h.

3.3.1.1.2. Transposition voie à voie

En l'absence d'étude pour la voie inhalée, une transposition voie à voie est proposée pour élaborer une VLEP-8h en considérant une absorption chez l'Homme de 100% par voie orale et de 100% par défaut par voie respiratoire. La dose critique établie chez l'Homme est convertie en concentration critique en utilisant un volume respiratoire d'un travailleur de 10 m^3 pour un poids moyen de 70 kg (ECHA, 2012).

$$BMC_{5\%}L_{95\%} \text{ estimée } (mg.m^{-3}) = BMD_{5\%}L_{95\%} \times 70 \text{ kg}/10 \text{ m}^3$$

[3] VLEP-8h : Valeur limite d'exposition professionnelle correspondant à la limite de la moyenne pondérée en fonction du temps de la concentration atmosphérique d'un agent chimique dans la zone de respiration d'un travailleur au cours d'un poste de travail de 8 heures.

L'application de ce calcul conduit à une **$BMC_{5\%}L_{95\%}$ par inhalation de 15,8 mg.m^{-3}**.

3.3.1.1.3. Application des facteurs d'incertitude[4]

Le calcul de la VLEP-8h à partir de la $BMC_{5\%}L_{95\%}$ a été effectué à l'aide des facteurs d'incertitude suivants :

- variabilité interindividuelle : 5 afin de tenir compte de la variabilité au sein de la population des travailleurs. Ce facteur tient compte à la fois du peu de données d'exposition embryo-fœtale, des variations interindividuelles chez la femme enceinte et d'un *ratio* de concentration sanguine fœtus/mère variant entre 1,3 et 4,6 (Tisdale *et al.,* 1992 ; Johanessen *et al.*, 1992) ;
- utilisation d'un point de départ : 1 ;
- transposition subchronique à chronique : 1 ;
- insuffisance de données : 3 afin de prendre en compte l'absence de donnée pour des doses inférieures aux doses thérapeutiques.

Ainsi, l'application d'un facteur d'incertitude global de 15 conduit à une VLEP-8h de 15,8/15 = 1,1 mg.m^{-3}.

Le CES recommande donc une VLEP-8h de 1,1 mg.m^{-3}, arrondie à 1 mg.m^{-3}. En l'absence d'effet spécifique attendu par le valproate de sodium sur les voies aériennes supérieures, le CES considère que la VLEP-8h est applicable à la fraction inhalable.

3.3.1.2. VLCT-15 min[5]

Faute de donnée disponible quant aux effets toxiques à court terme du valproate, afin de limiter l'importance et le nombre de pics d'exposition, le CES recommande, conformément à sa méthodologie (Anses, 2017b), de ne pas dépasser, sur une période de 15 minutes, la valeur de 5 fois la valeur de la VLEP-8h recommandée. **Ainsi, le CES recommande une VLCT-15 min pragmatique de 5 mg.m^{-3}.**

3.3.1.3. Mention « peau »

Aucune étude chez l'Homme sur la pénétration cutanée n'est disponible. Chez l'animal, seuls Ogiso *et al.* (1987) ont étudié la pénétration cutanée d'une solution d'acide valproïque à 5% en présence de composants visant à favoriser la pénétration cutanée. Cette étude ne permettant pas d'évaluer la pénétration du valproate seul, elle ne peut pas être utilisée pour déterminer la pertinence de la mention « peau ».

Conformément au guide méthodologique d'élaboration des VLEP (Anses, 2017b), les critères de l'ECETOC[6] (1993) sont appliqués pour déterminer un apport relatif par la voie cutanée par rapport à l'inhalation. Ce calcul nécessite de disposer du flux de perméation cutanée.
En l'absence de valeurs expérimentales, le flux de perméation cutanée a été calculé à partir des estimations du coefficient de pénétration Kp ne tenant compte que du poids moléculaire et du log K_{ow}, paramètres jugés insuffisants pour intégrer les différentes composantes du coefficient de

[4] Le terme « *facteurs d'incertitude » peut également être retrouvé sous le terme facteurs d'ajustement, facteurs de sécurité ou facteur d'évaluation selon le domaine d'expertise. Ces différents termes peuvent être employés indifféremment dans d'autres documents de l'Anses. Ils recouvrent à la fois l'incertitude et la variabilité inhérente à l'extrapolation des données lors de l'élaboration de valeurs de référence*

[5] VLCT-15 min : valeur limite court terme sur 15 min correspondant à la limite de la moyenne pondérée en fonction du temps de la concentration atmosphérique d'un agent chimique dans la zone de respiration d'un travailleur sur une période de référence de 15 minutes pendant le pic d'exposition quelle que soit sa durée.

[6] La quantité de composé absorbé après exposition des mains et des avant-bras (2000 cm²) pendant 1h doit contribuer à plus de 10 % de la dose systémique absorbée par inhalation sur 1 journée de travail de 8h à la VLEP-8h

pénétration (cf. §5.4 du rapport pour plus de détails). **Par conséquent, le CES ne recommande pas l'attribution pas d'une mention « peau » pour le valproate.**
Cependant, dans la mesure où les calculs théoriques réalisés à partir des estimations de Kp conduisent à une contribution de la voie cutanée très supérieure par rapport à la voie inhalatoire, le CES recommande la réalisation d'une étude expérimentale (*in vivo* et/ou *in vitro*) afin de pouvoir disposer d'informations permettant d'évaluer la pertinence d'attribuer ou non cette mention « peau » ultérieurement.

3.3.1.4. Mention « bruit »

Aucune étude mettant en œuvre une co-exposition au valproate et au bruit n'est disponible. En conséquence, l'attribution de la mention « bruit » n'est pas recommandée.

3.3.1.5. Accompagnement métrologique des VLEP recommandées

Une évaluation des méthodes de mesure sera réalisée dans un second temps et fera l'objet d'une actualisation du rapport et de l'avis.

3.3.1.6. Conclusion

Le CES recommande une VLEP-8h de 1 $mg.m^{-3}$ (fraction inhalable) et une VLCT-15 min pragmatique de 5 $mg.m^{-3}$ (fraction inhalable). L'attribution des mentions « peau » et « bruit » n'est pas recommandée.

Type de valeur	Effet critique (étude clé)	Concentration critique	UF	Valeur
VLEP-8h	Malformations congénitales majeures (Tomson *et al.*, 2008)	LOAEL = 1,43 mg/kg/j $BMD_{5\%}L_{95\%}$ = 158 mg/j = 2,26 mg/kg/j <u>Transposition voie à voie</u> $BMD_{5\%}C_{95\%}$ = $BMD_{5\%}L_{95\%}$ x 70kg/20m^3	15 UF_A : 1 UF_H : 5 UF_L : 1 UF_S : 1 UF_D : 3	**VLEP–8h = 1 $mg.m^{-3}$ (arrondie)**
VLCT-15min	Ne pas dépasser sur 15 minutes 5 fois la valeur de la VLEP–8h			**VLCT-15min pragmatique = 5 $mg.m^{-3}$**

3.3.2. Valeurs biologiques

3.3.2.1. Choix d'un indicateur biologique d'exposition pertinent pour la mise en place d'une surveillance biologique des expositions professionnelles (SBEP)

Les principales données de pharmacocinétique (PK) du valproate chez l'Homme sont des données obtenues après administration du valproate par voie orale, à défaut d'études ayant exploré l'exposition au valproate par voie pulmonaire ou cutanée. Au regard de la biodisponibilité élevée (> 90%) du valproate chez l'Homme après absorption par voie orale, on peut toutefois présumer qu'il ne subit pas d'effet de premier passage hépatique important. Le profil métabolique du valproate ayant atteint la circulation après absorption par voies pulmonaire ou cutanée est ainsi considéré comme similaire à celui observé après absorption par voie orale.

Considérant la difficulté de mise en œuvre et le manque de reproductibilité des dosages du valproate libre dans le sang, biomarqueur le plus pertinent vis-à-vis de l'activité biologique, celui-ci n'est pas

retenu comme biomarqueur d'exposition pour la mise en place d'une SBEP. L'indicateur biologique d'exposition (IBE) retenu pour la mise en place d'une SBEP est le valproate total plasmatique (ou sérique), soit la somme des formes de valproate libre et lié aux protéines plasmatiques. Cet IBE spécifique d'une exposition au valproate est corrélé aux doses thérapeutiques de valproate administrées par voie orale. Par défaut, cette corrélation est considérée comme également applicable aux doses *infra* thérapeutiques susceptibles de correspondre à celles rencontrées chez des travailleurs exposés.

3.3.2.2. Valeur limite biologique : choix de l'effet critique, de l'étude clé et de la dose critique

De même que pour la dérivation de la VTR reprotoxique et de la VLEP-8h, **le CES retient les MCM chez les nouveau-nés de mères exposées lors de leur grossesse comme effet critique pour construire la valeur limite biologique (VLB).**
La seule étude rapportant des concentrations de valproate total plasmatique (ou sérique) au 1er trimestre de grossesse de 22 femmes enceintes sous monothérapie de valproate en lien avec la survenue ou non de MCM est celle de Battino (Battino *et al.,* 1992b). Celle-ci n'étant pas jugée suffisamment robuste, la dose critique de 158 mg/j qui correspond à la $BMD_{5\%}L_{95\%}$ obtenue à partir de données individuelles de femmes enceintes exposées au valproate du registre EURAP (cf. §3.2.1.1) est retenue comme dose critique pour l'élaboration de la VLB.

3.3.2.3. Approche retenue pour la dérivation de la VLB

Aucune donnée humaine ne renseignant les paramètres PK du valproate, notamment la concentration de valproate total plasmatique (ou sérique) après exposition au valproate par inhalation, la VLB ne peut être dérivée à partir de la VLEP-8h.
Parmi les différentes approches de dérivation ayant pu être envisagées, l'approche retenue utilise un modèle PK bi-compartimental du valproate, calibré sur des données PK d'une étude menée sur 14 volontaires sains ayant absorbé une dose unique de 500 mg de valproate par voie orale (Ibarra *et al.*, 2013). Ce modèle permet d'estimer, pour une femme de 70 kg, la concentration minimale de valproate total plasmatique (ou sérique) à l'état stationnaire de 17,2 mg/L générée par une exposition au valproate à la dose orale critique retenue (soit 158 mg/j équivalent à 2,26 mg/kg/j en considérant un poids de 70 kg) et ce, selon le schéma posologique le plus vraisemblable des femmes du registre EURAP, soit 2 prises de 79 mg toutes les 12 heures.

3.3.2.4. Application des facteurs d'incertitude[7]

La VLB est obtenue en appliquant les facteurs d'incertitude suivants à la concentration minimale de valproate total plasmatique (ou sérique) à l'état stationnaire de 17,2 mg/L, estimée pour une exposition répétée à des doses bi-quotidiennes de 79 mg de valproate :

- **variabilité interindividuelle : 5** afin de tenir compte de la variabilité au sein de la population des travailleurs comme fait précédemment ;
- **utilisation d'un point de départ basé sur des données humaines : 1 ;**

[7] Le terme « *facteurs d'incertitude » peut également être retrouvé sous le terme facteurs d'ajustement, facteurs de sécurité ou facteur d'évaluation selon le domaine d'expertise. Ces différents termes peuvent être employés indifféremment dans d'autres documents de l'Anses. Ils recouvrent à la fois l'incertitude et la variabilité inhérente à l'extrapolation des données lors de l'élaboration de valeurs de référence*

- **insuffisance de données : 3** afin de prendre en compte l'absence de donnée pour des doses inférieures aux doses thérapeutiques.

L'application d'un facteur d'incertitude global de 15 conduit à une valeur arrondie de **VLB pour le valproate total plasmatique (ou sérique) de : 17,2 / 15 = 1,2 mg.L^{-1}**, un prélèvement sanguin en fin de poste et en fin de semaine étant recommandé.

Il est toutefois important de rappeler que, le valproate de sodium n'étant pas un contaminant environnemental mais une substance active de synthèse, **l'observation d'une imprégnation des travailleurs (par ailleurs non traités par une spécialité pharmaceutique à base de valproate ou de ses dérivés) implique la nécessité d'améliorer les mesures de protection mises en œuvre.**

3.3.2.5. Valeur biologique de référence (VBR)

Aucune étude de surveillance biologique mesurant le valproate sanguin en population générale n'étant disponible, il n'est pas possible de recommander une VBR selon la méthodologie habituellement appliquée (Anses, 2017b).

3.4. Conclusion

Plusieurs valeurs de référence ont été élaborées aussi bien pour la population générale (VTR chroniques et reprotoxiques par voies orale et respiratoire) que pour la population professionnelle (VLEP-8h, VLCT-15min, VLB) (Tableau 2). Le CES tient à souligner que les recommandations de ces valeurs sont fondées sur les données actuellement disponibles chez l'Homme, qui sont issues des données obtenues lors de suivis thérapeutiques et/ou de données de pharmacovigilance et qui ne concernent que des utilisations à des doses thérapeutiques, c'est-à-dire des doses induisant les effets bénéfiques souhaités. Le CES recommande donc l'acquisition de données complémentaires à des doses inférieures aux doses thérapeutiques.

Tableau 2 : Valeurs de référence recommandées pour le valproate de sodium

Population générale		Population professionnelle	
VTR chroniques	**VTR reprotoxiques**	**VLEP**	**VLB**
VTR $_{\text{chronique orale}}$: 0,03 mg.kg^{-1}.j^{-1} VTR $_{\text{chronique inhalation}}$: 0,12 mg.m^{-3}	VTR $_{\text{repro orale}}$: 0,08 mg.kg^{-1}.j^{-1} VTR $_{\text{repro inhalation}}$: 0,26 mg.m^{-3}	VLEP-8h (fraction inhalable) : 1 mg.m^{-3} VLCT-15min pragmatique : ne pas dépasser sur 15 minutes 5 fois la valeur de la VLEP-8h (soit 5 mg.m^{-3}) Mention « peau » : non recommandée Mention « bruit » : non recommandée	VLB (basée sur un effet) : 1,2 mg.L^{-1} de valproate total plasmatique (ou sérique) en fin de poste et fin de semaine.

4. RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse les conclusions et recommandations du CES « Valeurs sanitaires de référence » qui portent sur l'élaboration de valeurs de référence pour le valproate de sodium.

L'Anses va intégrer les valeurs de référence ici recommandées dans sa liste de valeurs de référence disponibles afin que chacun puisse en faire usage en veillant à leurs conditions et domaines respectifs d'application et de validité. L'Agence souligne à cet égard la différence importante entre les VTR reprotoxiques, qui sont applicables pour protéger les femmes enceintes ou en âge de procréer et qui doivent être observées pour toute exposition, y compris de courte durée et les VTR chroniques, qui sont applicables pour protéger l'ensemble de la population dans des contextes d'expositions de longue durée (un an et plus). Les VLEP et VLB, destinées à l'utilisation en milieu de travail, ont été construites sur les effets reprotoxiques, retenus comme effet critique.

Quand bien même des valeurs de référence ont pu être proposées, l'Anses recommande l'acquisition de données complémentaires à des doses inférieures aux doses thérapeutiques qui sont aujourd'hui trop peu étudiées.

Dans un contexte de professionnels exposés ou susceptibles de l'être, l'Anses considère que les expositions doivent être réduites au niveau le plus bas possible, dans le respect *a minima* des valeurs limites d'exposition. Elle recommande également le recours à une surveillance biologique des expositions professionnelles qui constitue un outil permettant d'évaluer l'efficacité des mesures de prévention appliquées. Dans un tel contexte, la détection d'une imprégnation au valproate chez un travailleur, ne suivant pas un traitement médical par une spécialité pharmaceutique à base de valproate ou de ses dérivés, serait le signe d'une insuffisance des mesures de prévention et de protection mises en œuvre par l'employeur et devrait conduire à un renforcement rapide de ces mesures.

Dr Roger Genet

MOTS-CLÉS

Valeur de référence, valeur toxicologique de référence, VTR, valproate de sodium, acide valproïque, valproate, valeurs limites biologiques, indicateurs biologiques d'exposition, valeurs limites, VLEP, milieu professionnel

KEY WORDS

Reference value, toxicological reference value, TRV, sodium valproate, valproic acid, valproate, biological limit values, biomarkers of exposure, biological indicators of exposure, limit values, OEL, occupational

Valeurs de référence du valproate de sodium (CAS n°1069-66-5)

Valeurs toxicologiques de référence par voie orale et inhalation, valeurs limites d'exposition professionnelle et valeurs biologiques

Saisine « 2018-SA-0214 »
Saisines liées « 2018-SA-0150 » et « 2019-SA-0051 »

RAPPORT
d'expertise collective

Comité d'experts spécialisé « Valeurs sanitaires de référence »

Groupe de travail « Valproate de sodium »

Groupe de travail « Indicateur biologique d'exposition »

Décembre 2020

AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ SANITAIRE de l'alimentation, de l'environnement et du travail
14 rue Pierre et Marie Curie 94701 Maisons-Alfort Cedex
Tél : +33 (0)1 49 77 13 50 — www.anses.fr — @Anses_fr

Mots clés

Valeur de référence, valeur toxicologique de référence, VTR, valproate de sodium, acide valproïque, valproate, valeurs limites biologiques, indicateurs biologiques d'exposition, valeurs limites, VLEP, milieu professionnel

Key words

Reference value, toxicological reference value, TRV, sodium valproate, valproic acid, valproate, biological limit values, biomarkers of exposure, biological indicators of exposure, limit values, OEL, occupational

Présentation des intervenants

PRÉAMBULE : Les experts externes, membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae,* et ne représentent pas leurs organismes d'appartenance.

GROUPE DE TRAVAIL « VALPROATE DE SODIUM »

Présidente

Mme Elisabeth ELEFANT - Praticien hospitalier à l'AP-HP - Compétences : tératovigilance, biologie de la reproduction et du développement, thérapeutique

Membres

Mme Marie-Chantal CANIVENC-LAVIER – Chargée de recherche INRA, UMR 1324, Centre des Sciences du Goût et de l'Alimentation, Dijon – Compétences : Physiologie, Nutrition, Perturbation endocrinienne et Contaminants Alimentaires

M. François CLINARD – Épidémiologiste à Santé publique France – Compétences : Pharmacien toxicologue, épidémiologie, évaluation des risques sanitaires

M. Dany CHEVALIER – Maître de conférences de toxicologie, Université de Lille, – Compétences : toxicologue, évaluation des risques sanitaires

M. Raphaël DELÉPÉE – Professeur des universités (Université de Caen Normandie) – Compétences : Toxicologie analytique, Biomarqueurs d'exposition, Chimie de l'environnement, Chimie analytique

M. Jean-Baptiste FINI – Chargé de recherches CNRS, UMR 7221 Muséum National d'Histoire Naturelle, Laboratoire Physiologie Moléculaire de l'adaptation ; Paris - Compétences : Physiologie de l'axe thyroïdien, Perturbation endocrinienne, Ecotoxicologie, Réglementation

Mme Bénédicte LELIEVRE - Praticien hospitalier (CHU d'Angers) - Compétences : toxicologie, santé environnement, santé travail, surveillance biologique.

M. Frédéric LIRUSSI – Maître de Conférences des Universités– Praticien Hospitalier (MCU-PH) à l'UFR des Sciences de Santé & CHU de Dijon - Compétences : Toxicologie Clinique, Toxicologie analytique, Immunité Innée, Reprotoxicité

M. Dominique MASSET - Chef de pôle évaluation centralisée à l'ANSM - Compétences : toxicologie

M. Jean-Ulrich MULLOT – Pharmacien. Compétences : Toxicologie réglementaire, chimie analytique, évaluation des risques sanitaires

M. Julien ROUSSEL - Enseignant chercheur à l'université de Montpellier – Compétences : Physiologie animale, Stress oxydant dans la transmission synaptique, métabolisme.

Mme Irène SARI-MINODIER - Médecin MCU-PH (CHU de Marseille, Aix-Marseille Université) - Compétences : Médecine du travail, toxicologie génétique, modélisation PBPK.

Mme Jeanne STADLER – Consultante indépendante - Compétences : pharmacien toxicologue spécialisée en toxicologie de la reproduction et du développement

M. Jérôme THIREAU – Chargé de recherche au CNRS - Compétences : Docteur es science, physiologie animale, biologie cellulaire, cardiotoxicité

GROUPE DE TRAVAIL « INDICATEURS BIOLOGIQUES D'EXPOSITION » (MANDAT 2017-2020)

Le GT IBE a été impliqué dans la rédaction des chapitres relatifs aux « données de cinétique et de toxicodynamie » (chapitre 3.1) et aux « indicateurs biologiques d'exposition en vue de la recommandation de valeurs limites biologiques et/ou de valeurs biologiques de référence pour la surveillance biologique des expositions professionnelles » (chapitre 6).

Président

M. Claude VIAU – Professeur associé à l'université de Montréal – Compétences : Toxicologie, IBE, Hygiène industrielle, métrologie des polluants

Membres

M. Jean-Philippe ANTIGNAC – Ingénieur de recherche (ONIRIS) – Compétences : Toxicologie analytique, Biométrologie, Santé environnement – Santé publique.

M. Raphaël DELEPEE – Professeur des universités (Université de Caen Normandie) – Compétences : Toxicologie analytique, Biomarqueurs d'exposition, Chimie de l'environnement, Chimie analytique.

M. Robert GARNIER - Médecin toxicologue, Centre antipoison de Paris - Compétences : Toxicologie médicale – Médecine du travail.

M. Sami HADDAD – Professeur titulaire à l'Université de Montréal – Compétences : Modélisation PBPK, toxicocinétique, exposition des polluants chimiques, IBE.

Mme Bénédicte LELIEVRE - Praticien hospitalier (CHU d'Angers) - Compétences : toxicologie, santé environnement, santé travail, surveillance biologique

M. Marcel MENGELERS – Expert en évaluation des risques (RIVM Pays-Bas) – Compétences : Biosurveillance - Evaluation des risques – toxicologie alimentaire - toxicocinétique

Mme Nolwenn NOISEL – Associée de recherche (CHU Ste-Justine, Projet CARTaGENE, Canada) – Compétence : Biométrologie, IBE, santé publique, santé environnement, santé travail, toxicologie.

M. Renaud PERSOONS – Praticien Hospitalier – (CHU Grenoble) – Compétences : Biométrologie, IBE, santé publique, santé environnement, santé travail, toxicologie, évaluation des expositions

M. Alain ROBERT – Responsable du laboratoire « Surveillance Biologique de l'exposition aux Substances Organiques (INRS) – Compétences : chimie, biométrogie, IBE

Mme Irène SARI-MINODIER - Médecin MCU-PH (CHU de Marseille, Aix-Marseille Université) - Compétences : Médecine du travail, toxicologie génétique, modélisation PBPK.

Mme Florence ZEMAN – Ingénieur de recherche (INERIS) – compétences : Toxicocinétique, modélisation PBPK, surveillance biologique, écotoxicologie, chimie

GROUPE DE TRAVAIL « INDICATEURS BIOLOGIQUES D'EXPOSITION » (MANDAT 2020-2023)

Le GT IBE a été impliqué dans la rédaction des chapitres relatifs aux « données de cinétique et de toxicodynamie » (chapitre 3.1) et aux « indicateurs biologiques d'exposition en vue de la recommandation de valeurs limites biologiques et/ou de valeurs biologiques de référence pour la surveillance biologique des expositions professionnelles » (chapitre 6).

Président

M. Robert GARNIER - Médecin toxicologue, Centre antipoison de Paris - Compétences : Toxicologie médicale – Médecine du travail – Surveillance biologique

Vice-présidente

Mme Sophie NDAW – Chercheure en biométrologie et responsable d'étude (INRS) – Compétences : Evaluation des expositions – Biométrologie - Toxicologie analytique

Membres

M. Jean-Philippe ANTIGNAC – Ingénieur de recherche (INRAE) – Compétences : Chimie analytique - Biométrologie - Biomarqueurs d'exposition - Perturbateurs endocriniens - Contaminants émergents - Santé environnement

M. Brice APPENZELLER – Chef d'unité - Human Biomonitoring Research Unit (Luxembourg Institut Health) – Compétences : Chimie analytique - Expologie - Toxicologie - Biomarqueurs d'exposition - Matrices biologiques

M. Jos BESSEMS – Chercheur senior (VITO) – Compétences : Toxicologie - Toxicocinétique - Modélisation toxicocinétique - Evaluation des risques - Biosurveillance.

M. Raphaël DELEPEE – Professeur des universités (Université de Caen Normandie) – Compétences : Toxicologie analytique - Biomarqueurs d'exposition - Chimie analytique.

M. Sami HADDAD – Professeur titulaire à l'Université de Montréal – Compétences : Modélisation PBPK - Toxicocinétique - Exposition des polluants chimiques - IBE.

Mme Nolwenn NOISEL – Professeure adjointe de clinique, Département de santé environnementale et santé au travail - École de santé publique - Université de Montréal – Compétence : Biométrologie - Santé publique - Santé environnement - Santé travail - Toxicologie.

M. Nicolas VENISSE – Praticien Hospitalier en pharmacologie et toxicologie (CHU de Poitiers) – Compétences : Toxicologie - Pharmacocinétique - Toxicocinétique - Perturbateurs Endocriniens - Santé Environnementale - Bioanalyse

Mme Céline VERNET – Chargée de recherche en épidémiologie (Université Gustave Eiffel/UMRESTTE) – Epidémiologie - Environnement et santé - Perturbateurs endocriniens - Pesticides

Mme Florence ZEMAN – Ingénieur de recherche (INERIS) – compétences : Toxicocinétique - Modélisation PBPK - Surveillance biologique - Ecotoxicologie - Chimie

COMITE D'EXPERTS SPÉCIALISE

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis et adoptés par le CES suivant :

- CES « Valeurs sanitaires de référence » – 18 octobre 2018, 13 juin et 28 novembre 2019, 23 janvier, 15 mai, 25 juin 2020

Président

M. Fabrice MICHIELS – Médecin du travail / toxicologue à l'Association Interentreprises pour la Santé au Travail 19 – Compétences : Médecine du travail, toxicologie

Vice-président

M. Raymond VINCENT - Retraité (anciennement Chargé de mission à la Direction Déléguée aux Applications (INRS)) - Compétences : chimie, métrologie des polluants, évaluation des risques professionnels

Membres

M. Marc BARIL – Professeur associé à l'Université de Montréal – Compétences : Chimiste toxicologue, hygiène industrielle

M. Stéphane BINET – Pharmacien toxicologue à la Direction des Etudes et Recherches à l'INRS – Compétences : toxicologie générale et industrielle

Mme Michèle BISSON – Responsable d'étude à l'INERIS – Compétences : Pharmacien toxicologue, toxicologie générale

Mme Anne CHEVALIER – Retraitée de l'Institut de Veille Sanitaire - Compétences : épidémiologie

Mme Fatiha EL-GHISSASSI – Scientifique, Section des Monographies du CIRC (IMO). Centre International de Recherche sur le Cancer - Compétences : biochimie spécialiste en cancérogénèse et génotoxicité

Mme Mounia EL-YAMANI – Responsable d'unité à Santé publique France – Compétences : biochimie, toxicologie – démission en juin 2019

M. Claude EMOND – Professeur adjoint de clinique à l'Université de Montréal – Compétences : Toxicologie, modèle PBPK, toxicocinétique, nanotoxicologie, perturbateurs endocriniens

M. Rex FITZGERALD – Expert en toxicologie réglementaire au Centre Suisse de Toxicologie Humaine Appliquée - Compétences : toxicologie de la reproduction, neurotoxicité du développement, évaluation des risques humains

M. Robert GARNIER – Médecin toxicologue, Centre antipoison de Paris - Compétences : Toxicologie médicale, médecine du travail

Mme Perrine HOET – Professeur à l'Université Catholique de Louvain. IREC – Compétences : médecine, toxicologie industrielle et environnementale

Mme Yuriko IWATSUBO – Médecin épidémiologiste à Santé publique France – Compétences : épidémiologie des risques professionnels

Mme Cécile KAIRO – Évaluateur de risques sanitaires à Santé publique France - Compétences : Docteur en pharmacie spécialisé en environnement, toxicologie générale et évaluation des risques

Mme Laila LAKHAL – Ingénieur INRA unité Toxalim - Compétences : Toxicologie, métabolisme, perturbateurs endocriniens

M. Frédéric LIRUSSI – Professeur des Universités– Praticien Hospitalier (PU-PH) à l'UFR des Sciences de Santé & CHRU de Besançon - Compétences : Toxicologie Clinique, Toxicologie analytique, Immunité Innée, Reprotoxicité

Mme Anne MAITRE – Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (PU-PH) au Laboratoire de Toxicologie Professionnelle et Environnementale, CHU de Grenoble ; Responsable de l'équipe « Environnement et prédiction de la santé des populations », Laboratoire TIMC, Université Grenoble Alpes – Compétences : médecine, toxicologie, IBE, métrologie des polluants, hygiène industrielle

Mme Anne PLATEL – Maître de conférences à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille – Laboratoire de Toxicologie Génétique, Institut Pasteur de Lille - Compétences : Toxicologie, Génotoxicité, QSAR

M. Henri SCHROEDER – Professeur associé à la Faculté des Sciences et Technologies de l'Université de Lorraine– Laboratoire CALBINOTOX, EA 7488 - Pharmacien neurobiologiste - Compétences : Neurotoxicité, polluants environne taux, comportement animal, développement cérébral, exposition périnatale

M. Olivier SORG – Chef de groupe de recherche à l'Université de Genève - Compétences : Docteur es science en biochimie, toxicologie expérimentale, dermatotoxicologie

M. Jérôme THIREAU – Chargé de recherche au CNRS - Compétences : Docteur es science, physiologie animale, biologie cellulaire, cardiotoxicité

M. Claude VIAU – Professeur titulaire retraité, actuellement Professeur associé du Département de santé environnemental et santé au travail, Ecole de santé publique à l'université de Montréal – Compétences : Toxicologie, Indicateurs Biologiques d'Exposition, hygiène industrielle, métrologie des polluants – démission en juin 2020

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Isabelle MANIÈRE – Coordinatrice d'expertises scientifiques - Anses

Mme Aurélie MATHIEU-HUART – Coordinatrice d'expertises scientifiques – Anses

Contribution scientifique

Mme Dominique BRUNET – adjointe au chef d'unité - Anses

Mme Isabelle MANIÈRE – Coordinatrice d'expertises scientifiques - Anses

Mme Aurélie MATHIEU-HUART – Coordinatrice d'expertises scientifiques – Anses

M. Christophe ROUSSELLE – Chef d'unité – Anses

Mme Eva OUGIER – Coordinatrice d'expertises scientifiques - Anses

Mme Fatoumata SISSOKO – Coordinatrice d'expertises scientifiques - Anses

Secrétariat administratif

Mme Séverine BOIX-PETRE – Anses

Mme Patricia RAHYR - Anses

SOMMAIRE

Présentation des intervenants 3

Sigles et abréviations 14

Liste des tableaux 17

Liste des figures 17

1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine 19

1.1 Contexte 19

1.2 Objet de la saisine 20

1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation 20

1.4 Prévention des risques de conflit d'intérêt 21

2 Informations générales 22

2.1 Identification de la substance 22

2.2 Propriétés physico-chimiques 23

2.3 Classification réglementaire 23

2.4 Sources et utilisations 24

3 Synthèse des données toxicologiques et pharmacologiques 26

3.1 Données de cinétique et de toxicodynamie 26

3.1.1 Absorption 26

3.1.2 Distribution 27

3.1.3 Métabolisme 28

3.1.4 Excrétion 30

3.1.5 Particularités de certaines populations 31

3.2 Toxicité aiguë et intoxication 33

3.2.1 Effets aigus et subaigus et intoxications 33

3.2.1.1 Données chez l'Homme 33

3.2.1.2 Données chez l'animal 33

3.2.2 Irritation 35

3.2.2.1 Données chez l'Homme 35

3.2.2.2 Données chez l'animal 35

3.3 Sensibilisation cutanée 35

3.3.1 Données chez l'Homme 35

3.3.2 Données chez l'animal 35

3.4 Toxicités subchronique et chronique 35

3.4.1 Données chez l'Homme 35
3.4.1.1 Hépatotoxicité 36
3.4.1.2 Troubles neurologiques 38
3.4.1.3 Troubles psychiques 39
3.4.1.4 Toxicité rénale 39
3.4.1.5 Hématotoxicité et coagulopathie 40
3.4.1.6 Effets cardiovasculaires 42
3.4.1.7 Pancréatite 43
3.4.1.8 Troubles gastrointestinaux 44
3.4.1.9 Effets pulmonaires 44
3.4.1.10 Alopécie 44
3.4.1.11 Effets osseux 45
3.4.1.12 Troubles métaboliques 47
3.4.1.12.1 Syndrome métabolique 47
3.4.1.12.2 Hyperammoniémie 50
3.4.1.13 Troubles hormonaux 52
3.4.1.13.1 Hormones stéroïdiennes 52
3.4.1.13.2 Hormones thyroïdiennes 54
3.4.1.13.3 Hormones du métabolisme énergétique 54
3.4.1.13.4 Hormone antidiurétique 55
3.4.1.13.5 Conclusion sur les effets hormonaux 55
3.4.1.14 Toxicité cutanée 56
3.4.1.15 Syndrome de Reye 57
3.4.1.16 Troubles musculaires 58
3.4.1.17 Effets ototoxiques 58
3.4.2 Données chez l'animal 59
3.5 Effets sur la reproduction et le développement 60
3.5.1 Effets sur la fertilité 60
3.5.1.1 Données chez l'Homme 60
3.5.1.2 Données chez l'animal 62
3.5.1.3 Mécanismes d'action 63
3.5.2 Effets sur le développement 64
3.5.2.1 Malformations congénitales 64
3.5.2.1.1 Données chez l'Homme 64
3.5.2.1.2 Données chez l'animal 66
3.5.2.2 Neurodéveloppement 67
3.5.2.2.1 Données chez l'Homme 67
3.5.2.2.2 Données chez l'animal 72
3.5.2.3 Mécanismes d'action 72
3.5.3 Transmission transgénérationelle 74
3.5.3.1 Données chez l'Homme 74
3.5.3.2 Données chez l'animal 74
3.6 Toxicité mitochondriale 75
3.7 Génotoxicité et mutagénicité 77
3.7.1 Données *in vitro* 77
3.7.2 Données *in vivo* 78

3.7.3 Données génétiques chez l'Homme 81
3.7.4 Conclusion 81
3.8 Cancérogénicité 82
3.8.1 Données chez l'Homme 82
3.8.2 Données chez l'animal 82
3.9 Conclusion 82

4 Valeurs toxicologiques de référence 84
4.1 Recueil des valeurs toxicologiques de référence 84
4.1.1 VTR établies par des bureaux d'étude 84
4.1.2 Analyse de l'Anses 90
4.2 Proposition de VTR reprotoxiques par voie orale et par inhalation par l'Anses 90
4.2.1 Construction de VTR reprotoxique par voie orale 90
4.2.1.1 Choix de l'effet critique 90
4.2.1.2 Choix de l'étude clé 91
4.2.1.3 Choix de la dose critique 92
4.2.1.4 Ajustement allométrique 96
4.2.1.5 Choix des facteurs d'incertitude 96
4.2.1.6 Proposition de VTR reprotoxique par voie orale 96
4.2.1.7 Niveau de confiance 96
4.2.2 Construction de VTR reprotoxique par inhalation 97
4.3 Proposition de VTR chroniques par voie orale et par inhalation par l'Anses 97
4.3.1 Choix de l'effet critique 97
4.3.2 Construction de VTR chronique par voie orale 97
4.3.2.1 Choix de l'étude clé et de la dose critique 97
4.3.2.2 Ajustement allométrique 98
4.3.2.3 Choix des facteurs d'incertitude 98
4.3.2.4 Proposition de VTR chronique par voie orale 98
4.3.2.5 Niveau de confiance 98
4.3.3 Construction de VTR chronique par inhalation 99
4.4 Conclusion VTR 99

5 Valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel 101
5.1 Construction de la VLEP-8h 103
5.1.1 Choix de l'effet critique, de l'étude clé et de la concentration critique 103
5.1.2 Transposition voie à voie 104
5.1.3 Application des facteurs d'incertitude 104
5.2 Construction de la VLCT-15min 105
5.3 Mention « peau » 105

5.4 Mention « bruit » 106

5.5 Conclusions VLEP 106

6 Indicateurs biologiques d'exposition en vue de la recommandation de valeurs biologiques pour la surveillance biologique des expositions professionnelles 107

6.1 Données de cinétique et de toxicodynamie 108

6.1.1 Résumé des données de cinétique et de toxicodynamie 108

6.1.2 Modèles pharmacocinétiques (PK) et pharmacocinétiques à base physiologiques (PBPK) 109

6.1.2.1 Modèles PK 109

6.1.2.2 Modèles PBPK 109

6.2 Identification des différents indicateurs biologiques d'exposition et indicateurs biologiques d'effets 110

6.2.1 Indicateurs biologiques d'exposition disponibles 110

6.2.1.1 Informations générales 112

6.2.1.2 Avantages et limites des indicateurs biologiques d'exposition disponibles 117

6.2.2 Choix de l'indicateur biologique d'exposition identifié comme pertinent pour le suivi biologique des expositions professionnelles 121

6.2.3 Indicateurs biologiques d'effets disponibles 123

6.3 Informations concernant les indicateurs biologiques d'exposition identifiés comme pertinents pour la surveillance biologique des professionnels exposés 123

6.3.1 Données bibliographiques sur la corrélation entre les niveaux plasmatiques ou sériques de valproate total et les effets sur la santé 123

6.3.1.1 Effets tératogènes 123

6.3.1.2 Effets chez le nouveau-né exposé *in utero* 124

6.3.1.3 Hyperammoniémie 125

6.3.1.4 Effets hématologiques 125

6.3.2 Données bibliographiques sur la corrélation entre l'exposition (atmosphérique ou cutanée) et les niveaux plasmatiques ou sériques de valproate total observés 126

6.3.3 Données bibliographiques sur la corrélation entre doses posologiques de valproate et niveaux plasmatiques ou sériques de valproate total observés 126

6.3.4 Facteurs pouvant influencer l'interprétation des résultats de dosage plasmatique ou sérique de valproate total 127

6.3.5 Modalités de prélèvement 129

6.3.5.1 Moment du prélèvement 129

6.3.5.2 Méthodes de prélèvement 130

6.3.5.3 Conservation, transport des prélèvements 130

6.4 Biométrologie 130

6.5 Construction des valeurs limites biologiques et choix de valeurs biologiques de référence 132

6.5.1 Valeur limite biologique 132

6.5.1.1 Calcul à partir de la Dose Journalière d'Imprégnation Maximale Admissible (DJIMA) 133
6.5.1.2 Calcul à partir de la concentration d'IBE correspondant à la dose critique retenue..... 134
6.5.1.3 Calcul à partir d'équations de corrélation entre doses de valproate administrées et concentrations d'IBE . 135
6.5.1.4 Calcul à partir de l'estimation par modélisation pharmacocinétique de la concentration d'IBE correspondant à la dose critique retenue 136
6.5.1.5 Conclusion sur l'approche de dérivation retenue et la valeur de la VLB..... 139
6.5.2 Valeur biologique de référence 140
6.5.3 Modalités et précautions particulières concernant les prélèvements biologiques de l'IBE retenu 140
6.5.4 Données pouvant affecter l'interprétation des résultats 140

7 Conclusions du CES 141

8 Bibliographie 142

ANNEXES 165

Annexe 1 : Lettres de saisine 166

Annexe 2 : Recherche bibliographique 170

Annexe 3 : Synthèse des études épidémiologiques mettant en évidence une relation dose-réponse entre l'exposition au valproate en monothérapie et les effets hépatiques 176

Annexe 4 : Synthèse des rapports de cas mettant en évidence les troubles psychiques et l'exposition au valproate en monothérapie 177

Annexe 5 : Synthèse des études épidémiologiques mettant en évidence des effets sur la croissance osseuse suite à une exposition au valproate 179

Annexe 6 : Synthèse des études épidémiologiques mettant en évidence des effets sur la densité osseuse suite à une exposition au valproate 182

Annexe 7 : Synthèse des études épidémiologiques mettant en évidence les troubles du syndrome métabolique du valproate et l'exposition au valproate 185

Annexe 8 : Synthèse des études épidémiologiques mettant en évidence des modifications des niveaux en hormones thyroïdiennes suite à l'exposition au valproate 193

Annexe 9 : Synthèse des études expérimentales subchroniques et chroniques par voie orale..... 194

Annexe 10 : Synthèse des effets sur la fertilité masculine suite à l'exposition au valproate chez le futur père 198

Annexe 11 : Synthèse des études épidémiologiques mettant en évidence une relation dose-réponse entre l'exposition au valproate et les effets sur la fertilité féminine.... 203

Annexe 12 : Synthèse des études expérimentales de fertilité par voie orale 206

Annexe 13 : Synthèse des études épidémiologiques mettant en évidence une relation dose-réponse entre l'exposition au valproate en monothérapie et les malformations congénitales majeures 209

Annexe 14 : Synthèse des études expérimentales de toxicité sur le développement par voie orale 219

Annexe 15 : Synthèse des études épidémiologiques mettant en évidence des troubles cognitifs et psychiatriques suite à l'exposition au valproate 225

Annexe 16 : Synthèse des études expérimentales de toxicité sur le neurodéveloppement par voie orale 235

Annexe 17 : Synthèse des études expérimentales de cancérogénicité par voie orale 237

Annexe 18 : Mention « peau » 238

Annexe 19 : simulations des concentrations plasmatiques de valproate total d'après le modèle PK d'Ibarra *et al.* (2013) 240

Sigles et abréviations

2,4-diène-VPA	2,4-diène-valproate
25-OH-Vit D	25-hydroxyvitamine D
2-ène-VPA	2-ène-valproate
2-PGA	Acide 2 propylglutarique
2-PSA	Acide 2 propylsuccinique
3-OH-VPA	3-hydroxy-valproate
3-oxo-VPA	3-oxo-valproate
4-ène-VPA	4-ène-valproate
4-OH-VPA	4-hydroxy-valproate
4-oxo-VPA	4-oxo-valproate
5-OH-VPA	5-hydroxy-valproate
8-oxo-dG	oxo 2' désoxyguanosine
ADION	Androstènedione
AED	Antiépileptique
AIHA	American Industrial Hygiene Association
ALAT	Alanine aminotransférase
Anses	Agence Nationale de Sécurité Sanitaire Alimentation Environnement Travail
ANSM	Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé
ASAT	Apartate aminotransférase
ATP	Adénosine-TriphosPhate
AUC	Aire sous la courbe
AVC	Accident vasculaire cérébral
BE	Biomonitoring equivalent
BMD	Benchmark Dose
BMDL	Limite inférieure de l'intervalle de confiance de la benchmark dose
BMR	Benchmark Response
BNDF	Brain-Derived Neurotrophic Factor
BPCO	Bronchopneumopathie obstructive chronique
BPL	Bonnes pratiques de laboratoire
CEHTRA	Consultancy for Environmental & Human Toxicology and Risk Assessment
CES	Comité d'Experts Spécialisés
CL	Clairance
CLP	Classification Labelling Packaging
CNAM	Caisse Nationale d'Assurance Maladie
COCT	Conseil d'Orientation sur les Conditions de Travail
CV	Coefficient de variation
CYP	Cytochrome P450
DGPR	Direction Générale de la Prévention des Risques
DGS	Direction Générale de la Santé
DGT	Direction Générale du Travail
DHEA-S	Sulfate de déshydroépiandrostérone
DJIMA	Dose Journalière d'Imprégnation Maximale Admissible
DL_{50}	Dose létale 50
DMO	Densité minérale osseuse
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DREAL	Direction Générale de l'Environnement de l'Aménagement et du Logement
DRESS	Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (= syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse)
ECETOC	European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals
ECHA	European Chemicals Agency
EMA	European Medicines Agency
EMIT	Immunodosage multipliée par enzyme
EQRS	Evaluation Quantitative de Risques Sanitaires
ERI	Excès de Risque Individuel

FPIA	Immunodosage par polarisation de fluorescence
FSH	Follicle Stimulating Hormone
GABA	Acide gamma-amino-butyrique
EURAP	European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy
GAST	Groupe d'alerte en santé travail
GC-FID	Chromatographie en phase gazeuse capillaire après ultrafiltration
GD	Gestation day (= jour de gestation)
γGT	Gamma-glutamyltransférase
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormone (= gonadolibérine)
GT	Groupe de Travail
HAS	Haute autorité de santé
HDAC	Histone désacétylase
HDL	Lipoprotéine de haute densité
HOMA-IR	Homeostasis Model Accessment of insuline resistance
HPLC	Chromatographie en phase liquide à haute performance
HPLC-UV	Chromatographie liquide à haute performance avec détection en ultraviolet
HR	Hazard ratio
HSDB	Hazardous Substances Data Bank
IBE	Indicateur biologique d'exposition
IC	Intervalle de confiance
ICPE	Installation classée pour la protection de l'environnement
IMC	Indice de masse corporelle
IP	Intrapéritonéale
IV	Intra-veineuse
Ka	Constante d'absorption
Kp	Coefficient de pénétration
LCR	Liquide céphalo-rachidien
LD	Limite de détection
LDL	Lipoprotéine de basse densité
LH	Luteinizing Hormone
LLNA	Local lymph node assay
LMNG	Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level (= Dose minimale entraînant un effet néfaste observé)
LQ	Limite de quantification
MCM	Malformation congénitale majeure
MD	Mean difference
MDA	Malondialdéhyde
MELAS	Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke (=Myopathie mitochondriale, Encéphalopathie, Acidose Lactique et des tableaux neurologiques aigus ressemblant à des accidents ischémiques cérébraux)
MEMSA	Myoclonic Epilepsy, Myopathy, Sensory Ataxia Syndrome
MERRF	Myoclonic Epilepsy with Ragged Red Fibers (= épilepsie myoclonique avec fibres rouges déchiquetées)
MLA	Mouse lymphoma assay
MTT	Bromure de 3-(4,5-diméethylthiazol-2-yl)-2,5-diphéenyl teétrazolium
NAG	*N*-acétyl-γ-D-glucosaminidase
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level (= Dose maximale n'entraînant pas d'effet néfaste observé)
OCDE	Organisation de Coopération et de Développement Economiques
OMS	Organisation mondiale de la santé
OR	Odds ratio
PAL	Phosphatase alcaline
PBCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
PBPK	Physiologically based pharmacokinetic modelling
POD	Point de départ
POLG	DNA polymerase gamma
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PST	Plan Santé au Travail

PSUR	Panel of Safety Periodic Update Report
PTH	Hormone parathyroïde
QI	Quotient intellectuel
RR	Risque relatif (= Relative risk)
SBEP	Surveillance biologique des expositions professionnelles
SC	Sous-cutanée
SHBG	Sex Hormone-Binding Globulin
SCE	Sister chromatid exchange (= échanges de chromatides sœurs)
SD	Standard déviation
SJS	Syndrome de Stevens-Johnson
SNC	Système nerveux central
SOD	Super Oxyde Dismutase
SOPK	Syndrome des ovaires polykystiques
T3	Triiodothyronine
T4	Thyroxine
TDAH	Trouble de déficit de l'attention et hyperactivité
TEN	Nécrolyse épidermique toxique
TH	Tyrosine hydroxylase
TPH	Tryptophane hydroxylase
TSA	Trouble du spectre autistique
UDP	Uridine diphosphate glucose
UDS	Unscheduled DNA Synthesis (= synthèse non programmée de l'ADN)
UF	Facteur d'incertitude (= Uncertainty Factor)
UF_A	Facteur d'incertitude inter-espèces
UF_{A-TD}	Composante toxicodynamique du facteur d'incertitude inter-espèces
UF_D	Facteur d'incertitude lié au manque de données
UF_H	Facteur d'incertitude interindividuel
UF_{H-TD}	Composante toxicodynamique du facteur d'incertitude interindividuel
UF_{H-TK}	Composante toxicocinétique du facteur d'incertitude interindividuel
UF_L	Facteur d'incertitude lié à l'utilisation d'un LOAEL ou d'une BMD
UF_S	Facteur d'incertitude lié à la transposition subchronique à chronique
UGT	UDP-glucuronosyltransférase
VBR	Valeur biologique de référence
Vd	Volume de distribution
Vdss	Vd à l'état stationnaire
Vit D	Vitamine D
VLB	Valeur limite biologique
VLCT	Valeur limite d'exposition à court terme
VLDL	Very Low Density Lipoprotein (= lipoprotéine de très basse densité)
VLEP	Valeur limite d'exposition professionnelle
Vp	Volume de distribution périphérique
VPA	Acide valproïque
VPA-G	VPA glucuronide
VPS	Valproate de sodium
VR	Valeur de Référence
VTR	Valeur Toxicologique de Référence

Liste des tableaux

Tableau 1 : Identification du valproate de sodium et de l'acide valproïque 22
Tableau 2 : Propriétés physico-chimiques 23
Tableau 3 : DL_{50} (mg/kg) par voie orale pour le VPS et le VPA chez différentes espèces - évaluation à l'âge adulte (Anonyme, Étude industrielle, 1999 ; ECHA site disséminé) 34
Tableau 4 : Taux de malformations congénitales majeures (% et $IC_{95\%}$) avec le valproate de sodium en monothérapie (registres prospectifs) 65
Tableau 5 : Synthèse des données *in vitro* de génotoxicité (Anonyme, Étude industrielle, 1999 ; EMA, 2018) 78
Tableau 6 : Synthèse des données de génotoxicité *in vivo* (Anonyme, Étude industrielle, 1999 ; EMA, 2018) 80
Tableau 7 : Synthèse des VTR élaborées pour le valproate de sodium (voie respiratoire, orale et cutanée) 87
Tableau 8 : Résumé des données modélisées (Tomson *et al*., 2018) 93
Tableau 9 : Taux de malformations congénitales majeures chez des femmes enceintes épileptiques non traitées et dans la population générale 93
Tableau 10 : BMD et BMDL (mg/j) modélisées en fonction de la population témoin et du BMR 94
Tableau 11 : VTR reprotoxiques et chroniques par voies orale et respiratoire pour le valproate de sodium 100
Tableau 12 : Indicateurs biologiques d'exposition disponibles 112
Tableau 13 : Informations sur les indicateurs d'exposition disponibles 112
Tableau 14 : Niveaux sériques moyens de valproate (total et libre) après administration orale unique de 1 g de Dépakine® à six volontaires sains (Bialer *et al.,* 1985) 119
Tableau 15 : Synthèse des avantages et limites des indicateurs biologiques d'exposition disponibles 121
Tableau 16 : Synthèse des facteurs pouvant affecter l'interprétation des résultats 129
Tableau 17 : Méthodes analytiques adaptées pour le dosage de valproate total dans le plasma lors d'une surveillance biologique de travailleurs 132
Tableau 18 : Résultats de l'analyse multivariée pour les MCM induites par le valproate (Tomson *et al*., 2018) 133
Tableau 19 : Caractéristiques de l'étude d'Ibarra *et al.* (2013) 137
Tableau 20 : Définition, valeur moyenne et coefficient de variation des paramètres du modèle pharmacocinétique d'Ibarra *et al.* (2013) 138
Tableau 21 : Concentrations plasmatiques de valproate total minimales (C_{min}) prédites à l'état stationnaire selon le modèle d'Ibarra *et al.* (2013) et VLB correspondantes après application d'un facteur d'incertitude total de 15. 139
Tableau 22 : Valeurs de référence recommandées pour le valproate de sodium 141
Tableau 23 : Synthèse des estimations de flux de perméation J 239

Liste des figures

Figure 1 : Voies métaboliques du valproate (figure adaptée de Ghodke-Puranik *et al*., 2013 ; Kiang *et al.,* 2006 ; Zaccara *et al.,* 1980 ; Pollack *et al.,* 1986 ; Silva *et al*., 2008) 29

Figure 2 : Variation de la demi-vie selon l'âge chez le nourrisson jusqu'à 20 mois (Gugler et Von Unruh, 1980) 32

Figure 3 : Modélisation des malformations congénitales majeures induites par le valproate de sodium (dose de valproate en mg/j en fonction de la prévalence des malformations congénitales majeures en %)... 96

Figure 4 : Fraction moyenne de valproate libre (avec intervalles de confiance à 95%) pour des plages spécifiques de concentrations sériques de valproate total (Nasreddine *et al*., 2018) 120

Figure 5 : Modèle PK bi-compartimental du valproate proposé par Ibarra *et al.* (2013). Une recirculation entérohépatique de valproate y est décrite avec : (a) une accumulation dans la vésicule biliaire (compartiment GB), suivie d'un relâchement de la bile dans l'intestin et (b) d'une réabsorption..... 137

Figure 6 : Diagramme PRISMA 174

Figure 7 : Concentrations plasmatiques de valproate total en fonction du temps, estimées selon le modèle d'Ibarra *et al.* (2013) pour un sujet de sexe féminin, à raison de deux prises quotidiennes de 79 mg de valproate par voie orale (l'une à 9h00, l'autre à 21h00) et selon 3 valeurs différentes de constante d'absorption ($Ka_{(min)}$ = 0,38 h^{-1} ; $Ka_{(moy)}$ = 1,6 h^{-1} ; $Ka_{(max)}$ = 4,1 h^{-1})..... 240

1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine

1.1 Contexte

Le site de Sanofi situé à Mourenx, dans le bassin industriel de Lacq (64), produit un médicament antiépileptique, la Dépakine®, dont le principe actif est le valproate de sodium (VPS). Ce site est une installation classée pour la protection de l'environnement (ICPE) soumise à autorisation au titre de l'article L.511-1 et suivants du Code de l'environnement. Les rejets dans l'environnement d'une telle installation sont encadrés par des limites établies sur la base d'une évaluation quantitative des risques sanitaires (EQRS).

En 2017, Sanofi Chimie a réalisé une évaluation de l'impact sur la santé et l'environnement des rejets atmosphériques de valproate, en utilisant des valeurs toxicologiques de référence (VTR) à seuil par voie orale, cutanée et respiratoire proposées par le bureau d'étude CEHTRA (*Consultancy for Environmental & Human Toxicology and Risk Assessment*). Parmi les différentes VTR proposées par le CEHTRA, Sanofi a utilisé les VTR basées sur des effets tératogènes. L'EQRS conduite par la société AECOM pour le compte de Sanofi, en vue d'estimer les risques pour les riverains et les professionnels travaillant à proximité du site, a conclu que « les risques sanitaires liés aux rejets actuels et passés de valproate [étaient] inférieurs aux valeurs de référence » proposées par le CEHTRA.

L'Anses a été saisie le 29 juin 2018 par la Direction générale de la santé (DGS) et la Direction générale de la prévention des risques (DGPR) afin de mener, en urgence, une analyse critique des VTR du valproate élaborées pour le compte de Sanofi et utilisées dans le cadre de cette EQRS.

Dans son avis du 12 juillet 2018, l'Anses n'a pas remis en cause le choix de construire une VTR à seuil mais n'a pas retenu les VTR élaborées par les deux bureaux d'études, EQUITOX (2015) et CEHTRA (2017), à partir des données animales et/ou humaines car de nombreuses données chez l'Homme disponibles dans la littérature n'avaient pas été prises en compte (Anses, 2018).

Dans ce contexte, et au titre de la sécurité des professionnels exposés au valproate, une campagne de mesures de la concentration d'acide valproïque (VPA) dans le sang des employés de l'usine a été organisée par le service de santé au travail de l'entreprise du 27 novembre à la mi-décembre 2018. Le groupe d'alerte en santé travail (GAST) de Nouvelle-Aquitaine a été associé au suivi de cette campagne.

Pour l'analyse de cette campagne de mesures, l'entreprise Sanofi s'est référée à une valeur biologique repère dans le sang de 5 $mg.L^{-1}$.

Ainsi, la Direction générale du travail (DGT), la DGS et la DGPR ont saisi l'Anses, le 5 avril 2019, pour mener une analyse critique de la valeur biologique utilisée comme repère par Sanofi pour évaluer l'imprégnation de ses travailleurs. Au vu des données disponibles, le choix du dosage du valproate dans le sang n'a pas été remis en cause. Néanmoins, au regard de la cinétique d'élimination plasmatique de cette substance et de l'existence de métabolites urinaires, il n'a pas été exclu qu'un autre biomarqueur puisse être un meilleur témoin de l'exposition agrégée sur une période plus longue. Concernant le calcul de la valeur limite biologique (VLB), l'approche basée sur la dose thérapeutique est à privilégier mais la dose thérapeutique de 1200 mg/j retenue pour le

calcul de la VLB est critiquable compte tenu des données actuellement disponibles. En effet, des effets indésirables, notamment reprotoxiques, pourraient être observés à des doses inférieures à 1200 mg/j. Par ailleurs, plusieurs incohérences ou un manque de justification de certains choix ont été relevés lors du calcul de VLB, en particulier au niveau de l'application des facteurs d'incertitude/de protection. Par conséquent, la VLB de 5 $mg.L^{-1}$ utilisée par Sanofi n'a pas été retenue. Enfin, ne disposant pas de suffisamment d'informations, il n'a pas été possible d'apporter un regard critique et de se prononcer sur la méthode d'analyse et les modalités de prélèvement. L'Anses a par conséquent, recommandé :

- de réaliser une revue approfondie de la littérature prenant en compte les données les plus récentes, en particulier chez l'Homme,
- d'évaluer de manière approfondie la possibilité de recommander des valeurs de référence pouvant être utilisées pour la surveillance biologique des expositions professionnelles au valproate (Anses, 2019).

1.2 Objet de la saisine

Dans ce contexte, l'Anses a été saisie le 28 septembre 2018 par la DGS et la DGPR afin d'élaborer une VTR chronique par inhalation pour le valproate de sodium (VPS), puis le 5 avril 2019 par la DGT, la DGS et la DGPR pour définir des valeurs de référence (VR) pouvant être utilisées pour la surveillance biologique des expositions professionnelles au valproate (Annexe 1).

1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation

L'Anses a confié l'instruction de cette saisine au groupe de travail « Valproate de sodium » rattaché au comité d'experts spécialisé (CES) « Valeurs sanitaires de référence » (CES VSR).

Les travaux d'expertise du groupe de travail « valproate » ont été soumis régulièrement au CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques. Le rapport tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES.

Les travaux sur l'élaboration de VR pouvant être utilisées pour la surveillance des expositions professionnelles au valproate ont également été discutés au sein du groupe de travail « Indicateurs biologiques d'exposition » (GT IBE).

Ces travaux sont ainsi issus de collectifs d'experts aux compétences complémentaires.

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

Afin de conduire cette expertise, l'Anses a réalisé une synthèse des données toxicologiques sur la base des rapports réalisés par des organismes reconnus au niveau international (EMA, 2014 et 2018 ; PNDS, 2017a et b) et d'une revue systématique réalisée par Nanau et Neuman (2013) sur les effets indésirables du valproate, complétée par une recherche bibliographique jusqu'en décembre 2019. Le détail de cette recherche bibliographique est présenté en Annexe 2. Dans ce rapport, seules les études par voie orale ou par voie respiratoire avec le valproate, en monothérapie, ont été mentionnées. Seuls les effets adverses ont été décrits dans la synthèse des données toxicologiques et pharmacologiques (cf. §3). Les effets bénéfiques du valproate n'ont pas été traités

dans ce rapport. Une synthèse des données de pharmacocinétique a également été réalisée à partir de revues et d'articles originaux identifiés grâce à une recherche bibliographique arrêtée en avril 2020.

Au cours du traitement de cette saisine, une convention de coopération scientifique a été réalisée avec l'European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy (EURAP) et un statisticien membre d'EURAP afin de modéliser une BMDL à partir des données individuelles disponibles dans le registre pour le valproate.

1.4 Prévention des risques de conflit d'intérêt

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet de l'agence (www.anses.fr).

Un conflit d'intérêts a été identifié pour un expert appartenant au CES VSR et au GT IBE. De ce fait, celui-ci n'a pas participé aux travaux et aux discussions en GT IBE et en CES VSR. Celui-ci étant président du GT IBE (mandat 2020-2023), la vice-présidente du GT a présidé les séances lors des discussions en lien avec les travaux relatifs aux valeurs de référence du valproate.

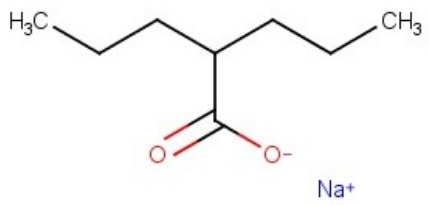
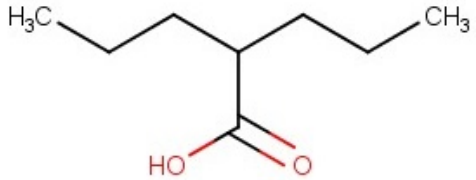
2 Informations générales

2.1 Identification de la substance

Le valproate peut se présenter sous plusieurs formes : sous forme de sel tel que le valproate de sodium (VPS) ou sous forme acide tel que l'acide valproïque (VPA).

Afin de faciliter la lecture, le terme valproate sera utilisé en priorité lorsque les deux dénominations peuvent s'appliquer.

Tableau 1 : Identification du valproate de sodium et de l'acide valproïque

Nom	**Valproate de sodium**	**Acide valproïque**
Numéro CAS	1069-66-5	99-66-1
Numéro EC	213-961-8	202-777-3
Synonymes	2-propylpentanoic acid sodium 2-propylpentanoic acid, sodium salt sodium 2-propylpentanoate sodium 2-propylpentanoateDPANa sodium 2-propylvalerate sodium bispropylacetate	2-propyl-pentanoic acid 2-propylpentanoic acid 2-propylvaleric acid n-dipropylacetic acid pentanoic acid, 2-propyl
Formule brute	C8H15NaO2	C8H16O2
Formule développée		

2.2 Propriétés physico-chimiques

Tableau 2 : Propriétés physico-chimiques

	Valproate de sodium		Acide valproïque	
	Valeur	**Référence**	**Valeur**	**Référence**
Forme physique	Poudre microcristalline blanche, inodore, hydroscopique		Liquide à 20°C	Lewis, 2004 cité dans HSDB
Masse molaire	166,2 g.mol^{-1}	Pubchem	144,21 g.mol^{-1}	O'Neil, 2013 cité dans HSDB
Température d'ébullition	-		219,5 °C	O'Neil, 2013 cité dans HSDB
Température de fusion	-		-	
Pression de vapeur à 25°C	0,085 mmHg	US EPA, 2012 cité dans HSDB	0,046 mmHg	site disséminé de l'ECHA
Solubilité dans l'eau	2000 mg/L à 20 °C	Kubitschke *et al.* (2014) cité sur Pubchem	1200 – 2000 mg/L	
Solubilité dans les solvants organiques	Soluble à très soluble dans la majorité des solvants organiques	HSDB	Soluble à très soluble dans la majorité des solvants organiques	HSDB
Densité (g/cm^3)	0,904 à 25 °C	Haynes, 2014 cité dans HSDB	0,9 à 20°C	site disséminé de l'ECHA
Point d'éclair (en coupelle fermée)	-		111 – 115 °C	site disséminé de l'ECHA
Coef. Partage n-octanol/eau (Log Kow)	2,75	Sanqster, 1993 cité dans HSDB	2,75	Sanqster, 1993 cité dans HSDB
Facteurs de conversion	-		-	
Niveau de perception olfactive	-		-	

2.3 Classification réglementaire

Le **valproate de sodium** ne possède pas de classification harmonisée selon le règlement européen n°1272/2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, dit « CLP ». La majorité des déclarants proposent les classifications suivantes :

- Toxicité aiguë, catégorie 4 - H302 (nocif en cas d'ingestion)
- Corrosion/irritation cutanée, catégorie 2 - H315 (provoque une irritation cutanée)
- Lésions oculaires graves/irritation oculaire, catégorie 2 - H319 (provoque une sévère irritation oculaire)
- Toxicité spécifique pour le système respiratoire - Exposition unique, catégorie 3 – H335 (peut irriter les voies respiratoires)
- Toxicité pour la reproduction, catégorie 1A - H360 (peut nuire à la fertilité ou au fœtus).

L'**acide valproïque** ne possède pas de classification harmonisée selon le règlement **«** CLP ». La majorité des déclarants proposent les classifications suivantes :

- Toxicité aiguë, catégorie 4 - H302 (nocif en cas d'ingestion)

- Corrosion/irritation cutanée, catégorie 2 - H315 (provoque une irritation cutanée)
- Lésions oculaires graves/irritation oculaire, catégorie 1 - H318 (provoque des lésions oculaires graves)
- Toxicité pour la reproduction, catégorie 1B - H360 Df (peut nuire au fœtus ; susceptible de nuire à la fertilité).

2.4 Sources et utilisations

Le valproate et ses substances apparentées (acide valproïque, valproate de sodium, valproate de magnésium, valproate semi sodique et valpromide[1]) sont des principes actifs médicamenteux, utilisés et autorisés dans l'Union Européenne depuis 1967 dans le traitement de l'épilepsie et depuis 1995 dans les troubles bipolaires. Depuis 2009, l'indication des troubles bipolaires est limitée au traitement des épisodes maniaques lorsque le lithium est contre-indiqué ou non toléré. Pour certains patients, le valproate est la seule option de traitement dans ces indications, en particulier dans l'épilepsie. Aux USA et dans certains états-membres de l'Union Européenne, il est également utilisé dans la prévention des migraines.

L'épilepsie est une excitation synchronisée et anormale d'un groupe de neurones plus ou moins étendu du cortex cérébral, qui peut secondairement se propager à (ou faire dysfonctionner) d'autres zones du cerveau. Les symptomes incluent des mouvements involontaires, des hallucinations auditives ou visuelles, des absences de survenue brutale, intense et prolongée. L'effet antiépileptique du valproate, bien qu'imparfaitement compris, ferait intervenir plusieurs mécanismes d'action. Le principal d'entre eux est l'inhibition des canaux dépolarisants voltage-dépendants (Eijkelkamp *et al.*, 2012). Le valproate module ainsi l'hyperexcitabilité neuronale principalement en bloquant les canaux sodiques voltage-dépendants (Owens et Nemeroff, 2003 ; EMA, 2018) et le canal calcique de type T (Zamponi *et al.*, 2015). Ces différents effets électrophysiologiques permettent une stabilisation du potentiel de membrane de repos de plusieurs types neuronaux réduisant ainsi l'excitabilité membranaire et les communications synaptiques (Chateauvieux *et al.*, 2010). Son action antiépileptique résulterait aussi de sa capacité à renforcer l'action inhibitrice du GABA (acide gamma-aminobutyrique) par deux mécanismes : en se fixant sur le récepteur GABA-A et en provoquant une augmentation des concentrations cérébrales de GABA *via* l'inhibition faible des deux enzymes impliquées dans la dégradation du GABA (la GABA-transaminase et la succinyl-hémi-aldéhyde déshydrogénase). Cependant, des études pharmacodynamiques suggèrent que ces effets sur la transmission GABAergique seraient très modérés aux doses thérapeutiques.

Les troubles bipolaires font partie des troubles thymiques, c'est-à-dire une pathologie psychiatrique caractérisée par des épisodes récurrents à dominante maniaque ou dépressive. Les thymorégulateurs comme les sels de lithium et le valproate, atténuent les épisodes maniaques chez

[1] Dépakine® (VPS ou VPA) et ses génériques et Micropakine® indiqués dans le traitement de l'épilepsie ; Dépakote® (divalproate de sodium) et Dépamide® (valpromide) indiqués en deuxième intention dans les épisodes maniaques du trouble bipolaire.

les patients atteints de troubles bipolaires Le mécanisme d'action du valproate dans cette indication ne semblant pas relever de l'inhibition de cascades de signalisation comme pour d'autres thymorégulateurs (Chiu et Wang, 2013). L'hypothèse la plus généralement admise est l'hypothèse d'une modulation de la voie du GABA, possiblement associée à des effets membranaires directs.

Dans le traitement de l'épilepsie, la posologie moyenne est de 30 mg/kg/j pour le nourrisson et l'enfant et de 20 à 30 mg/kg/j pour l'adolescent et l'adulte. Pour les autres indications, les posologies peuvent être adaptées. Il existe également une formulation à libération prolongée, réservée à l'adulte et à l'enfant de plus de 17 kg, dont la posologie quotidienne initiale moyenne est de 10-15 mg/kg/j. Les doses sont ensuite augmentées jusqu'à la posologie optimale (Vidal, 2018). La fourchette d'efficacité thérapeutique, exprimée en concentration plasmatique, est habituellement comprise entre 40 et 100 mg/L (300 à 700 µmol/L). Le valproate est un médicament à marge thérapeutique étroite, ce qui implique une exclusion de la substitution par le pharmacien (JORF, 2020). Ces médicaments existent sous forme orale ou intraveineuse (IV), et s'administrent en mono ou en polythérapie.

À la suite de l'examen par l'EMA du rapport bénéfice/risque du valproate dans le traitement des épisodes maniaques des troubles bipolaires en 2009, les informations sur les spécialités contenant du valproate ont été mises à jour pour refléter les risques de malformations congénitales et de troubles du développement en cas d'utilisation en cours de grossesse (EMA, 2014). Ces informations mentionnent clairement que le valproate ne doit jamais être utilisé dans les troubles bipolaires pendant la grossesse. Il ne doit pas être utilisé pour traiter l'épilepsie pendant la grossesse, ni chez les femmes en âge de procréer, sauf en cas d'inefficacité ou de mauvaise tolérance des alternatives thérapeutiques. Ceci conduit les neurologues à maintenir le valproate de façon exceptionnelle chez des femmes épileptiques en cours de grossesse. En France, à la suite de la réévaluation du rapport bénéfice/risque du valproate par l'EMA (2014, 2018), l'ANSM a mis en place plusieurs mesures afin de réduire les risques liés à l'utilisation pendant la grossesse des médicaments contenant du valproate ou un dérivé, et en particulier une démarche sécurisée de prescription et de délivrance. Cette démarche repose sur la présentation en pharmacie pour les patientes d'un formulaire d'accord de soin co-signé avec le médecin spécialiste associé à une ordonnance de ce spécialiste datant de moins d'un an[2].

En 2018, en France, 224 femmes enceintes avaient été exposées au valproate (50% des grossesses ont abouti à un accouchement et 42% à une interruption volontaire de grossesse et interruption médicale) (ANSM, 2020). Au 2e trimestre 2019, 32736 femmes en âge de procréer (15-46 ans) étaient exposées au valproate en France (ANSM, 2020).

2 https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Nouvelles-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-des-specialites-a-base-de-valproate-et-derives-Depakine-R-Depakote-R-Depamide-R-Micropakine-R-et-generiques-du-fait-des-risques-lies-a-leur-utilisation-pendant-la-grossesse-Lettre-aux-professionnels-de-sante

3 Synthèse des données toxicologiques et pharmacologiques

3.1 Données de cinétique et de toxicodynamie

Le valproate existe sous différentes formes galéniques : comprimés/gélules, sirop, solution buvable, préparation injectable, comprimés ou granules à libération prolongée. Compte tenu du pKa de 4,6 de l'acide valproïque (VPA), à pH physiologique, sa forme ionisée (ion valproate) est la forme active circulante, quelle que soit la formulation administrée (Devane, 2003).

La pharmacocinétique du valproate a fait l'objet de plusieurs revues portant sur des volontaires sains ou des patients épileptiques (adultes et enfants) (Nitsche et Mascher, 1982 ; Methaneethorn, 2018 ; Gugler et von Unruh, 1980 ; Davis *et al.,* 1994 ; Zaccara *et al.,* 1988 ; Devane, 2003 ; Argikar et Remmel, 2008). Des études ont également été conduites sur plusieurs espèces animales (souris, rat, chien et singe). Les données décrites dans ce chapitre sont essentiellement des données humaines sauf cas contraires présentés dans le texte.

Les données relatives à la pharmacocinétique du valproate proviennent majoritairement d'études dans lesquelles le valproate a été administré par voie orale. Aucune étude ayant exploré la pharmacocinétique du valproate chez l'Homme après exposition par inhalation n'a été identifiée. La seule étude ayant exploré cette voie d'exposition chez l'animal est celle de League-Pascual *et al.* (2017) (une étude chez le macaque rhésus mâle exposé par voie intranasale).

3.1.1 Absorption

Chez l'Homme, après une administration orale, le valproate ou ses dérivés sont rapidement absorbés par le tractus gastro-intestinal, avec une demi-vie d'absorption qui varie entre 30 min et 3-4h selon le type de formulation (Gugler et von Unruh, 1980 ; Zaccara *et al.*, 1988). Indépendamment de la formulation, la biodisponibilité du valproate est comprise entre 90% et 100% (Zaccara *et al.*, 1988). En revanche, en fonction de la forme galénique, le Tmax[3] varie : il est compris entre 1 et 2h après administration de la solution buvable, entre 3 et 6h pour les comprimés gastro-résistants et entre 10 et 12h pour les formes à libération prolongée (Davis *et al.*, 1994 ; Johanessen et Johannessen, 2003). Il est à noter que l'apport alimentaire retarde l'absorption du valproate, mais ne diminue pas la biodisponibilité du produit (Levy *et al.,* 1980).

Les concentrations de valproate à l'état d'équilibre sont généralement atteintes 3 à 5 jours après le début du traitement.

Une étude *ex vivo* d'exposition cutanée (peau excisée) chez le lapin (Ogiso *et al.,* 1987) indique une absorption percutanée rapide et importante du valproate contenu dans une pommade (dosage à 5%). La biodisponibilité du valproate a été estimée à 97% *via* cette voie d'exposition. Aucune donnée de pharmacocinétique pour cette voie d'exposition n'a été identifiée chez l'Homme.

[3] Délai d'obtention de la concentration maximale

3.1.2 Distribution

Chez **l'Homme**, le valproate est fortement lié (≥ 90 %) aux protéines plasmatiques, principalement l'albumine. Deux types de sites de liaison sur la molécule d'albumine ont été identifiés pour lesquels des constantes d'association de $22{,}6.10^3$ L/mol (k_1) et $0{,}33.10^3$ L/mol (k_2) ont été déterminées (Riva e*t al.,* 1984). La liaison du valproate aux protéines plasmatiques est dose-dépendante (cinétique non linéaire) et saturable (Gómez Bellver *et al.*, 1993). La saturation de la liaison aux protéines plasmatiques intervient à partir de concentrations plasmatiques de valproate d'environ 50 mg/L (Winter (2010) cité dans Methaneethorn (2018). En-deçà, le pourcentage de liaison aux protéines plasmatiques est directement lié à la concentration plasmatique de valproate total, et la fraction libre de valproate (*i.e*. la fraction pharmacologiquement active) augmente proportionnellement à cette concentration.

Aux concentrations thérapeutiques[4], la fraction libre de valproate est en moyenne de 6% (5-10%) (Svensson *et al.*, 1986). Mise à part l'augmentation des concentrations plasmatiques de valproate, d'autres facteurs peuvent entraîner une diminution de la liaison du valproate aux protéines plasmatiques : par exemple, la prise concomitante de médicaments (i.e l'aspirine), l'âge avancé, la grossesse, ainsi que certaines pathologies rénales et hépatiques (Bauer *et al*., 1985 ; Zaccara *et al.*, 1988 ; Methaneethorn, 2018). Les trois dernières conditions sont associées à une diminution des concentrations plasmatiques d'albumine.

Le volume apparent de distribution du valproate est compris entre 0,1 et 0,5 $L.kg^{-1}$, ce qui indique que la distribution est limitée principalement à la circulation sanguine et aux liquides extracellulaires (Klotz et Antonin, 1977 ; Nau *et al.*, 1984 ; Gugler et von Unruh, 1980 ; DeVane, 2003 ; Gómez Bellver *et al.,*1993 ; Bentué-Ferrer *et al.,* 2010 ; Pollack *et al.*, 1986). Cependant, le volume de distribution (Vd) calculé en considérant uniquement la fraction libre du valproate aux protéines plasmatiques est d'environ 1 L/kg, ce qui indique une pénétration et une liaison aux structures intracellulaires de la forme libre (Gugler et von Unruh, 1980).

Différentes études de suivi thérapeutique du valproate menées à l'état d'équilibre des concentrations ont montré une importante variabilité interindividuelle des concentrations plasmatiques de valproate (Warner *et al.,* 1998). Ainsi, dans l'étude de Tisdale *et al.* (1992) portant sur 60 adultes, un coefficient de corrélation r de 0,63 entre la dose de valproate administrée en monothérapie et les concentrations plasmatiques de valproate a été calculé, avec un coefficient de variation (CV) interindividuel de 28,9%. Des résultats similaires concernant la relation dose-concentration ont été rapportés par Gidal *et al.* (1995) (coefficient de corrélation r = 0,82 pour 32 patients adultes), par Lundberg *et al.* (1982) chez l'enfant épileptique, ainsi que par Sundqvist *et al.* (1997) qui ont montré une relation non linéaire entre la dose administrée et la concentration, avec un CV interindividuel chez 16 enfants compris entre 16,5 et 20,7%. Dans l'étude de May et Rambeck (1985), dans laquelle les concentrations sériques de valproate ont été mesurées le matin chez 17 patients sur une période variant de 5 à 73

[4] La fourchette d'efficacité thérapeutique est habituellement comprise pour des concentrations entre 40 et 100 mg/L (300 à 700 µmol/L) de valproate total sérique (Vidal, 2018).

semaines (7 à 13 prélèvements par patient), le CV calculé est compris entre 7,5 et 28,7% (valeur moyenne de 15,2 ± 5,2%). Une analyse de régression non linéaire montre qu'environ 63% de la variance des concentrations sériques de valproate total mesurées le matin pouvait être expliqué par les variables suivantes : dose, poids corporel, sexe et co-médication. En revanche, l'âge, la taille et le type de formulation du valproate ne semblent pas avoir d'influence sur la variance des concentrations sériques matinales de valproate total. Il existe également des fluctuations de concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre de valproate lors de la journée (Loiseau *et al.*, 1982). Selon Hussein *et al.* (1994), ceci serait possiblement dû à des modifications du taux d'absorption comme en témoigne l'absence de variation circadienne après administration IV de valproate.

Le valproate diffuse dans le cerveau dans le liquide céphalo-rachidien (LCR). Des concentrations de valproate intracérébrales et dans le LCR équivalentes à respectivement 7-28% et 8-25% de la concentration plasmatique mesurée simultanément ont été rapportés (Nau et Löscher, 1984).

Chez le singe, le volume apparent de distribution est de 0,16 $L.kg^{-1}$. Ce volume indique que la distribution est restreinte au sang et aux liquides extracellulaires (Gugler et von Unruh, 1980). Les études chez l'**animal** montrent que le valproate est rapidement distribué et qu'il atteint les structures cérébrales quelques minutes après l'administration par voie orale (Cmax à 30 minutes chez le rat, de 15 minutes chez la souris et à 120 min chez le singe) (Gugler et von Unruh, 1980 ; League-Pascual *et al.*, 2017) ainsi que par voie intranasale (Cmax entre 61 à 120 min chez le singe) (League-Pascual *et al.*, 2017). L'administration d'une dose unique de 9,2 mg de valproate/kg pc intranasal à des macaques rhésus mâles (n = 4) montre une pénétration du valproate, dans le LCR de 7% (6-9 %) et de 7% (6-8%) lorsqu'administré per os à 11,2 mg/kg (League-Pascual *et al.*, 2017).

Chez l'animal, la liaison du valproate aux protéines plasmatiques est variable en fonction de l'espèce. Elle est plus faible chez la souris (10-40%), que chez le rat (60%), le chien (70-80%) ou le singe (80%) (Nau et Löscher, 1984). Le phénomène de saturation dépend également de l'espèce considérée. Chez le singe, la saturation est comparable à celle observée chez l'Homme. Cette saturation est atteinte à de plus faibles concentrations chez le chien, le rat et le lapin. La demi-vie d'élimination du valproate est plus faible chez les animaux (souris : 0,8h ; rat : 0,3-1h ; singe : 0,7h) que chez l'Homme (9-18h) (Nau et Löscher, 1984).

3.1.3 Métabolisme

Le valproate est une substance fortement métabolisée par le foie. Cette métabolisation est complexe et implique différentes voies métaboliques identifiées chez l'Homme (Argikar et Remmel, 2009) (Figure 1). Les trois principales voies métaboliques sont : i) la glucuroconjugaison, ii) la β-oxydation et iii) l'oxydation *via* les cytochromes P450 (CYP), détaillées ci-dessous. En raison d'une analogie structurale avec les acides gras, le valproate interfère dans le transport de ces derniers et le métabolisme mitochondrial. Ainsi, il peut être estérifié par le coenzyme A (Co-A) avant de se lier à la carnitine, puis entrer dans la mitochondrie (Bédry et Parrot, 2004).

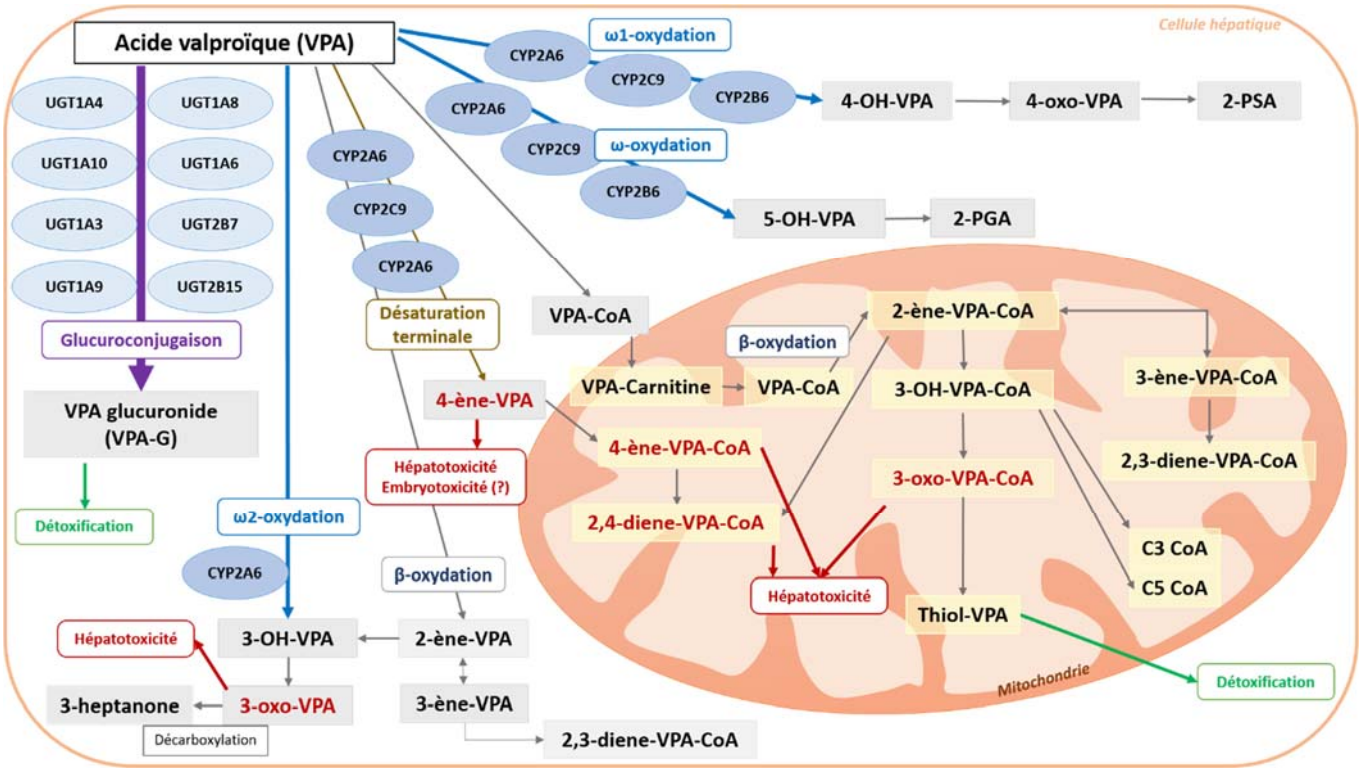


Figure 1 : Voies métaboliques du valproate (figure adaptée de Ghodke-Puranik *et al*., 2013 ; Kiang *et al.,* 2006 ; Zaccara *et al.,* 1980 ; Pollack *et al.,* 1986 ; Silva *et al*., 2008)

i) La conjugaison à l'acide glucuronique est une voie métabolique importante pour le valproate (représentant entre 30 à 70 % de la dose administrée) (Dickinson *et al.,* 1989). Cette réaction de phase II a lieu au niveau de la membrane du réticulum endoplasmique des cellules hépatiques. Les enzymes saturables impliquées sont multiples (uridine diphosphate glucose (UDP)-glucuronosyltransférase (UGT)1A3, UGT1A6, UGT1A9 et UGT2B7 identifiées *in vivo* ; UGT1A4, UGT1A8 et UGT1A10 identifiées *in vitro)* (Argikar et Remmel, 2009). Elle intervient également sur de nombreux métabolites primaires du valproate formés par diverses réactions oxydantes de phase I (Abbott et Anari, 1999). Le valproate est transformé en son ester (acyl) glucuronide (**VPA-G**), qui tout comme les autres conjugués acyl-glucuronides, est susceptible de subir un certain nombre d'autres réactions (notamment l'hydrolyse, le réarrangement et la liaison covalente aux protéines) (Spahn-Langguth et Benet, 1992) et est susceptible de générer des adduits faiblement immunogènes chez l'Homme (Bailey et Dickinson, 1996 ; Williams *et al*., 1992). Le conjugué glucuronide du valproate est le principal métabolite excrété *in vivo*, principalement dans l'urine et en moindre quantité dans la bile (Booth *et al.*, 1996). Selon des données observées chez le rat, ce conjugué pourrait toutefois s'hydrolyser dans l'intestin et revenir dans la circulation systémique par cycle entéro-hépatique (Watt *et al.,* 1991).

ii) **La β-oxydation** intra-mitochondriale (ou peroxisomale) des cellules hépatiques est une autre voie importante de métabolisation du valproate (20 à 40% de la dose administrée) (Argikar et Remmel, 2009). Le valproate est métabolisé par cette voie en 2-ène valproate (**2-ène-VPA**) qui est ensuite transformé en 3-oxo-valproate (**3-oxo-VPA**) (ou 3 céto-valproate). Le 3-oxo-VPA peut être spontanément décarboxylé pour donner **la 3-heptanone** (Zaccara *et al.,* 1988).

iii) **L'oxydation du valproate en position ω1, ω2 et ω3** *via* différentes isoformes de CYP (CYP2A6, 2B6 et 2C9) est responsable de l'élimination d'environ 10% de la dose de valproate administrée (Abbott *et al.*, 1986; Argikar et Remmel, 2009 ; Levy *et al*., 1990). Ces réactions d'oxydation ont lieu au niveau de la membrane du réticulum endoplasmique des cellules hépatiques. Les produits de l'ω-oxydation sont successivement le 5-hydroxy-valproate (**5-OH-VPA**) puis l'acide 2-propylglutarique (**2-PGA**). Ceux de l'ω1-oxydation sont le 4-hydroxy-valproate (**4-OH-VPA**) donnant le 4-oxo-valproate (**4-oxo-VPA**) puis l'acide 2 propylsuccinique (**2-PSA**). L'ω2-oxydation, *via* le CYP2A6, donne le 3-hydroxy-valproate (**3-OH-VPA**). La présence de valproate dans la cellule hépatique induit une diminution de la synthèse de carnitine et un déficit en carnitine libre, d'où une réduction de transport des acides gras à travers la membrane mitochondriale. Le métabolisme est alors dévié vers une ω-oxydation à l'intérieur des microsomes (Bédry et Parrot, 2004).

Une autre voie faisant intervenir le système enzymatique des CYP (*via* les isoformes CYP2A6, 2B6 et 2C9) génère du 4-ène-valproate (**4-ène-VPA**), lui-même susceptible d'être transformé en **2,4 diène-VPA** (Zaccara *et al.,* 1988).

Enfin, d'autres voies mineures de biotransformation ont été identifiées : déshydrogénation *via* le système enzymatique des CYP (**2-ène-VPA → 3-ène-VPA** et **2,3-diène-VPA**), époxydation (**4-ène-VPA → 4,5-époxy-VPA**), conjugaison avec des acides aminés (majoritairement avec l'acide glutamique chez l'Homme, mais aussi glycine et glutamine), formation de cétones, formation de **valproyl-L-carnitine** (surtout chez l'enfant) et d'**AMP-valproate** (cf. table II de Gugler et von Unruh, 1980).

3.1.4 Excrétion

La clairance plasmatique du valproate est estimée entre 5 à 10 $mL.min^{-1}$ sur la base d'études sur volontaires sains (Gugler *et al.*, 1977 ; Klotz et Antonin, 1977) et de patients épileptiques (Schobben *et al.,* 1975). Le coefficient d'extraction hépatique du valproate étant faible (bien inférieur à 0,2), la clairance plasmatique du valproate est indépendante du débit sanguin hépatique (Klotz et Antonin, 1977 ; Löscher, 1978 ; Gómez Bellver *et al.*, 1993). La clairance plasmatique moyenne de la forme libre de valproate est de 77 ± 33 mL/min.

Selon les données d'études où le valproate a été administré en bolus par voie IV à des volontaires sains, la diminution des concentrations plasmatiques de valproate est bi-phasique. Les modèles bi-compartimentaux seront donc plus adéquats pour décrire la pharmacocinétique de cette substance (Gugler et von Unruh, 1980). D'après différentes études avec administration du valproate par voie IV à des volontaires sains, une première demi-vie d'élimination plasmatique a été estimée à 0,58-4h et la demi-vie d'élimination terminale est estimée entre 12,2 à 17,7h (Zaccara *et al*., 1998). La demi-vie d'élimination terminale après administration de valproate par voie orale varie de 9 à 16h (Zaccara *et al*., 1998 ; Davis *et al.*, 1994). Pour un même individu, une demi-vie similaire d'élimination terminale du valproate plasmatique a été calculée après administration d'une dose unique ou de doses répétées, suggèrant l'absence de mécanismes d'auto-induction ou de saturation métabolique pour le valproate. Cependant, une faible auto-induction de la voie de β-oxydation du valproate a été montrée par McLaughlin *et al.* (2000), chez 12 volontaires sains qui ont reçu 200 mg de valproate par voie orale toutes les 12h pendant 3 semaines. Une demi-vie d'élimination

significativement plus courte du valproate (moyenne de 8,7h) a été calculée lors de co-administration de valproate avec d'autres médicaments antiépileptiques (ex. primidone, phénytoïne, phénobarbitone, carbamazépine) chez des patients épileptiques, ce qui suggère la possibilité d'induction du métabolisme hépatique lors de polythérapie (Bialer *et al*., 1985 ; Gugler et von Unruh, 1980).

L'élimination du valproate et de ses métabolites se fait essentiellement par excrétion urinaire, soit sous forme inchangée, soit après sa biotransformation.

Seul 1-3% environ du valproate ingéré est éliminé sous forme inchangée dans les urines (1,8% d'une dose orale unique et 3,2% d'une dose en cas de doses répétées) (Gugler et von Unruh, 1980). Les principaux métabolites urinaires sont : le **VPA-G** (entre 10-20% d'une dose thérapeutique unique de valproate selon Bialer *et al.* (1985), 40% après administration de doses répétées selon Kochen *et al.* (1977) et Schäfer et Lührs (1978) et entre 30 - 70% selon Dickinson *et al*. (1989) et Argikar et Remmel (2008), les **dérivés de la β-oxydation** (**3-OH-VPA** et **3-oxo-VPA**) (20 - 40% de la dose) (Zaccara *et al.*, 1988) et enfin les **métabolites issus de la voie de ω-oxydation** (environ 10% de la dose). Des résultats comparables ont été obtenus chez l'animal.

D'autres voies d'excrétion (pulmonaire et fécale) ont été également identifiées mais sont mineures par rapport à la voie d'excrétion urinaire.

- *Transfert dans le lait maternel*

Le transfert du valproate dans le lait est faible. Le ratio des concentrations de valproate dans le lait / concentrations dans le sérum maternel varie entre 0,007 et 0,25 (Kacirova *et al*., 2019). L'enfant allaité devrait ingérer environ 1 à 2% de la dose maternelle rapportée au poids corporel (Atkinson *et al.,* 1988 cité dans Zaccara *et al.*, 1988).

3.1.5 Particularités de certaines populations

- **Fœtus, nouveau-nés et enfants**

Le valproate passe le placenta (Nau *et al.*, 1981). La concentration de valproate chez le fœtus est supérieure à celle mesurée chez la mère (ratio des concentrations entre 1,3 et 4,6) (Johanessen, 1992). Selon Nau *et al*. (1981), les concentrations totales de valproate sont plus élevées dans le sérum du cordon que dans le sérum des mères épileptiques ayant reçu du valproate (rapports des concentrations de valproate total fœtales / maternelles de 1,7 ± 0,5). Les concentrations plus élevées de valproate total observées dans le sang fœtal ou néonatal par rapport au sang maternel (au terme de la grossesse) sembleraient être liées à une diminution de la concentration d'albumine et particulièrement aussi à une augmentation des taux d'acides gras libres dans le sang maternel.

La fraction de valproate libre chez les mères était corrélée à l'accumulation fœtale du médicament. Les concentrations de valproate libre dans le sang fœtal étaient similaires à celles du sang maternel.

La demi-vie du valproate chez le nouveau-né (après passage placentaire) (43 ± 14h) est plus longue que chez l'adulte (10-70 h) (Nau *et al.*, 1981 ; Gugler et von Unruh, 1980). Chez le nouveau-né, la demi-vie et le volume de distribution de la forme libre de valproate sont augmentés par rapport aux enfants âgés de 2 à 10 ans.

Chez des enfants de 10,7 mois d'âge moyen, la fraction de la forme libre de valproate augmente avec la concentration plasmatique de valproate total (Herngren *et al.,* 1991). Par rapport aux adultes, la clairance plasmatique est augmentée chez les enfants épileptiques âgés de 2 à 10 ans, traités au valproate en mono- ou plurithérapie (Hall *et al.*, 1985).

Au-delà de 10 ans, la clairance du valproate diminue. Ainsi, les paramètres pharmacocinétiques du valproate pour des enfants âgés de plus de 10 ans sont similaires à ceux de l'adulte (Hall *et al*., 1983 ; Davis *et al.*, 1994). A dose thérapeutique, chez l'enfant de moins de 18 mois, la demi-vie est comprise entre 10 et 67 h (Brachet-Liermain *et al.*, 1977). Chez l'enfant de 3-12 ans, la demi-vie varie de 6-9 h (vs 10-20 h chez l'adulte) (n = 6) (Schobben *et al.*, 1975) (Figure 2).

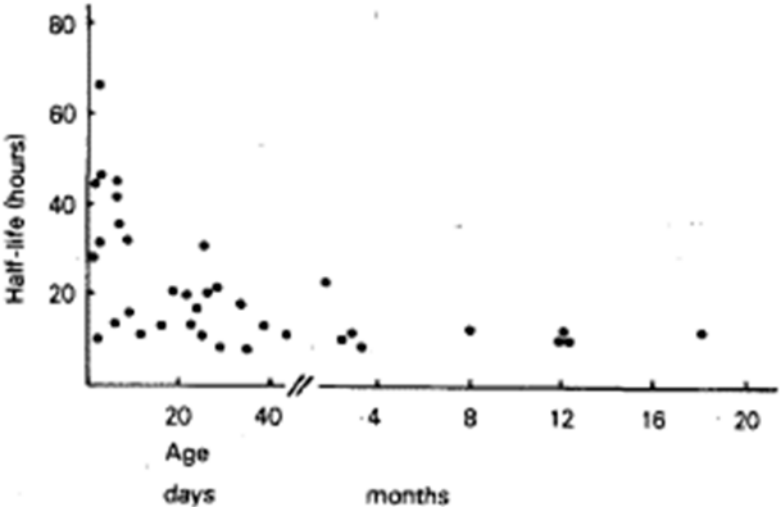


Figure 2 : Variation de la demi-vie selon l'âge chez le nourrisson jusqu'à 20 mois (Gugler et Von Unruh, 1980)

- **Femmes enceintes**

Le pH gastrique, le taux de vidange et la motilité de l'intestin grêle peuvent tous diminuer pendant la grossesse, ce qui est susceptible d'entraîner une diminution de l'absorption de substances fortement absorbées dans le tractus gastrointestinal (Pennell, 2003 cité dans Tomson *et al.*, 2013), entraînant une diminution de la concentration maximale (Cmax) et le délai du Tmax.

Le Vd du valproate chez la femme enceinte est de l'ordre de celui retrouvé chez l'adulte : 0,14-0,2 L/kg. Au cours de la grossesse, le taux d'albumine plasmatique diminue par effet d'hémodilution, ce qui a pour conséquence une diminution de la concentration sérique de valproate total, tandis que la concentration non liée du médicament est essentiellement inchangée (Johanessen *et al.,*1992 ; Tomson *et al*., 2013). De plus, le valproate peut être partiellement déplacé des sites de liaison aux protéines plasmatiques par les acides gras libres circulants, qui augmentent progressivement durant la grossesse. L'augmentation de la fraction libre du valproate dans le sang va entraîner une augmentation de la clairance plasmatique du valproate.

La concentration de la fraction non liée constitue la forme pharmacologiquement active, déterminant vraisemblablement l'exposition du fœtus au valproate. Dans ce cas, la mesure des concentrations sériques de valproate total est susceptible de sous-estimer l'exposition fœtale, la surveillance des concentrations de la forme libre étant alors préférable (Johannessen Landmark *et al.,* 2018 ; Tomson *et al.*, 2013).

3.2 Toxicité aiguë et intoxication

3.2.1 Effets aigus et subaigus et intoxications

3.2.1.1 Données chez l'Homme

Le surdosage de valproate est relativement rare. Une dépression respiratoire, une dépression du système nerveux central (SNC) pouvant aller jusqu'au coma, une hépatotoxicité, une hyperammoniémie, une thrombocytopénie et une instabilité hémodynamique sont les principaux effets rapportés en cas de surdosage de valproate (Bedry et Parrot, 2004). Les cas de surdosage s'accompagnent également de troubles de l'électrocardiogramme non spécifiques et de tachycardies. Muñiz rapporte des modifications électrocardiographiques ischémiques relatives à des modifications d'électrolytes, de coagulation ou de la balance acide-base (Muñiz, 2017).

3.2.1.2 Données chez l'animal

De nombreuses études de toxicité aiguë ont été réalisées sur des animaux d'âges, d'espèces et de souches variables et selon différentes conditions expérimentales. La toxicité aiguë du VPS a été évaluée chez plusieurs espèces (souris, rats, hamsters, cobayes, lapins, chats, chiens), et celle du VPA chez des rongeurs (souris, rats). Chez le rat et la souris, les effets suivants ont été rapportés : ataxie, perte de l'équilibre, ralentissement de l'activité, prostration, sédation, perte de réflexe de redressement, tremblements intermittents de la tête, perte de poids et hypothermie. Une mortalité a été observée après collapsus cardiovasculaire et insuffisance respiratoire. Ces signes cliniques étaient similaires chez toutes les espèces (Anonyme, Étude industrielle, 1999 ; ECHA site disséminé).

Les différentes valeurs de DL_{50} par voie orale sont résumées dans le Tableau 3.

Tableau 3 : DL_{50} (mg/kg) par voie orale pour le VPS et le VPA chez différentes espèces - évaluation à l'âge adulte (Anonyme, Étude industrielle, 1999 ; ECHA site disséminé)

Espèce	Souche	Valproate de sodium		Acide valproïque	
		Mâles	femelles	Mâles	femelles
Souris	Swiss	1700		2474	1998
	Swiss Webster	/	1500	/	
	Dd	1197	1197	/	
	ICR	1180	1020	786	
		1140 – 1160	1130 - 1410	913	
				1112	
				1003	
				1040	1193
	CD1	1 067	1036	/	
	Non précisée	1700		1098	
Rats	Wistar	1530		/	
		1494	1822		
	Long Evans	1830	1890	1832	2045
	Sprague Dawley	977		/	
	Sprague Dawley à jeun	1468	1718		
	Albinos CD			1788	1999
	Osborne-Mendal			670	
	Non précisée			1480	
Hamsters	Syrien doré	2190	1740	/	
Cochons d'inde	Tricolore	824		/	
Lapins	Japanese white	1650	1468	/	
Chiens	Beagle	1420		/	

Deux études exposant des rats par gavage à une dose unique de valproate (0, 100, 350 et/ou 1000 mg/kg) ont mis en évidence des ulcérations au niveau de l'estomac à des doses supérieures à 350 mg/kg. Dans une 3e étude, il n'a pas été observé de différence significative d'incidence des ulcérations entre le groupe témoin et les rats mâles exposés par gavage, à 403 ou 651 mg/kg de VPS ou à 350 mg/kg de VPA (Anonyme, Étude industrielle, 1999).

Les effets hépatiques ont été étudiés chez des rats Sprague Dawley exposés par voie orale à une dose unique de 1500-2000 mg/kg de VPS (n = 10/sexe/dose). A 2000 mg/kg, le poids du foie était augmenté 48 h après l'administration, sans lésion hépatique (sexe non spécifié) (Anonyme, Étude industrielle, 1999). Li *et al.* n'ont pas mis en évidence de signe de lésion hépatique chez des souris mâles Kumming exposées à 0, 100 ou 200 mg/kg pendant 6 jours (n = 5/dose) mais ont observé une augmentation significative des triglycérides sériques à 200 mg/kg/j (Li *et al*., 2017).

Dans une étude de toxicogénomique chez des souris mâles traitées 1, 4 ou 11 jours par du valproate (125, 250 et 500 mg/kg), Vitins *et al*. ont identifié des modifications de concentrations sériques du cholestérol, des HDL, des triglycérides (Vitins *et al*., 2014).

3.2.2 Irritation

3.2.2.1 Données chez l'Homme

Choi *et al*. ont montré que le valproate présente un faible potentiel d'irritation cutanée. Aucune toxicité vis-à-vis des kératinocytes, des fibroblastes et des mastocytes RHC-3H de HaCaT n'a été observée dans un test au MTT (bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5-diphényl tétrazolium) de viabilité cellulaire. Aucun résultat significatif n'a été obtenu lors du patch-test clinique. Dans le test d'irritation cutanée par administration transcutanée de valproate, un seul patient présentait un érythème au bout d'une heure qui était réversible en quelques heures. A 24 h, il n'a pas été observé d'érythème, ni d'œdème (Choi *et al.*, 2013).

3.2.2.2 Données chez l'animal

- **Irritation cutanée**

Des lapins New-Zealand hybrides (n = 3 mâles) ont été exposés en semi-occlusif à du valproate (dose non précisée) pendant 4 h (OCDE 404) (rapport d'étude de 1999 cité dans ECHA site disséminé). Les animaux présentaient des érythèmes et des œdèmes réversibles.

- **Irritation oculaire**

Le valproate est un irritant oculaire d'après un test oculaire *in vitro* et est susceptible d'être un irritant *in vivo* (Robles, 1999 cité dans CEHTRA, 2017 ; ECHA site disséminé).

3.3 Sensibilisation cutanée

3.3.1 Données chez l'Homme

Aucune donnée n'a été identifiée chez l'Homme.

3.3.2 Données chez l'animal

Le valproate (25 %) n'est pas un sensibilisant cutané dans un essai des ganglions lymphatiques locaux (LLNA : local lymph node assay) chez des souris femelles Balb/c (n = 4) (Henriquet, 2011 cité dans CEHTRA, 2017 ; ECHA site disséminé).

3.4 Toxicités subchronique et chronique

3.4.1 Données chez l'Homme

Nanau et Neuman (2013) ont recensé entre 2008 et 2012 les effets indésirables en termes d'hépatoxicité, de toxicité mitochondriale, d'encéphalopathie hyperammoniémique, de toxicité neurologique, d'effets métaboliques et endocriniens ainsi que de tératogénicité, incluant une recherche complémentaire sur Google Scholar réalisée sur la même période et l'utilisation de certains documents d'intérêt publiés avant 2008. Cette analyse a été complétée par le rapport de pharmacovigilance PSUR (Periodic Safety Update Report) de 2018 qui a compilé les effets observés entre janvier 2015 et janvier 2018.

Les études décrites sont réalisées à des doses thérapeutiques usuelles (cf. §2.4).

3.4.1.1 Hépatotoxicité

Sur la base de données de pharmacovigilance « VigiBase », le valproate est l'un des antiépileptiques les plus susceptibles de provoquer une hépatotoxicité. L'incidence d'hépatotoxicité diminue avec l'âge (Ferrajolo *et al.*, 2010 cité dans Nanau et Neuman, 2013).

La cytolyse hépatique caractérisée par l'augmentation des aminotransférases est le type d'effets indésirables hépatiques les plus couramment observés parmi les patients épileptiques traités par le valproate (Zeng *et al.*, 2010 cité dans Nanau et Neuman, 2013). Les niveaux d'aminotransférases ne sont que légèrement élevés (moins de 3 fois) chez la plupart des patients. Dans seulement 15% des cas présentant une augmentation des transaminases, ces valeurs sont multipliées par 25 (1000 UI). Les valeurs pour l'aspartate aminotransférase (ASAT) sont approximativement égales à celles de l'alanine aminotransférase (ALAT). Par ailleurs, les valeurs pour la phosphatase alcaline (PAL) sont augmentées de moins de 3 fois. Des taux élevés d'aminotransférases sont également observés chez les patients bipolaires traités par le valproate (Bowden *et al.,* 2010 cité dans Nanau et Neuman, 2013). Ces effets indésirables sont souvent bénins ou subcliniques. Ils se produisent dans les premiers mois de traitement, et dépendent de la dose. Ils diminuent avec des ajustements posologiques de celle-ci. Les enfants de moins de 2 ans traités pour des troubles psychiatriques ne sont pas atteints de façon similaire, reflétant probablement des particularités métaboliques (Haddad *et al.*, 2009).

Hamed *et al.* (2016) ont mis en évidence une corrélation entre le traitement par le valproate et un risque de stéatose hépatique chez les patients. Ce constat est partagé par d'autres auteurs (Luef *et al.*, 2009). Dans l'étude de Hamed *et al.* (2016), les patients atteints de stéatose présentent une augmentation de l'indice de masse corporelle, du cholestérol total, des concentrations en triglycérides, LDL-cholestérol, acide urique, acides gras libres, glucose, insuline et leptine, une hypertrophie des lobes hépatiques (volume et taille) ainsi qu'une résistance à l'insuline (45%) comparativement aux témoins et aux patients sous carbamazépine ou lamotrigine. L'étendue de la stéatose est corrélée à l'indice de masse corporelle (IMC) (OR = 4,50 ; $IC_{95\%}$ = 1,54-13,3 ; p = 0,01) et aux concentrations de leptine (OR = 2,55 ; $IC_{95\%}$ = 1,04 à 6,27 ; p = 0,045).
Une stéatose hépatique non alcoolique a également été rapportée chez une enfant de 11 ans qui a développé une obésité pendant le traitement avec du valproate. Une analyse en laboratoire a révélé une hyperinsulinémie et une résistance à l'insuline, qui étaient réversibles à l'arrêt du traitement (Verrotti *et al.*, 2009).

L'incidence d'insuffisance hépatique grave est estimée à moins de 0,02% des patients traités par ce médicament. Ce taux est plus élevé chez les nourrissons de moins de 2 ans, raison pour laquelle le valproate est contre-indiqué dans cette population. Dans ces cas graves, voire mortels, dont la survenue apparaît après quelques mois de traitement et dont la gravité n'est pas corrélée à l'augmentation des transaminases, une nécrose (multifocale centrolobulaire ou massive) accompagne alors la stéatose. Les effets d'autres médicaments ou leur capacité à modifier le métabolisme du valproate (conduisant à des métabolites toxiques) pourrait également expliquer la nécrose (Zimmerman et Ishak, 1996 cité dans Nanau et Neuman, 2013). L'hyperammoniémie est

présente chez 75% des personnes atteintes de maladie hépatique manifeste (Dreifuss et Langer, 1987 cité dans Nanau et Neuman, 2013). Le temps de céphaline activée est significativement allongé chez la quasi-totalité des patients atteints de maladie hépatique grave et peut augmenter jusqu'à 3 fois par rapport à la « normale ». Les niveaux de bilirubine peuvent varier de valeurs « normales » jusqu'à des valeurs de 36 mg/dL. Les cas mortels d'insuffisance hépatique aiguë et induite par le valproate ont été nombreux (Zafrani et Berthelot, 1982 ; Zimmerman et Ishak, 1982 ; Scheffner *et al.*, 1988 ; Dreifuss *et al.*, 1989 cités dans Nanau et Neuman, 2013).

Enfin, l'hépatite fulminante mortelle, peu fréquente mais d'installation rapide et semblable au syndrome de Reye a également été associée à la prise de valproate (Zimmerman et Ishak, 1996 cité dans Nanau et Neuman, 2013). Cette hépatite aiguë avec insuffisance hépatique de type cholestatique sans origine identifiée, est caractérisée par des taux très élevés (plus de 20 fois les valeurs de référence pour les transaminases) d'ALAT, ASAT, PAL, γ-glutamyl transpeptidase (γ-GTP) et de la bilirubine totale, ainsi que de l'amylase et la lipase (Neyns *et al.*, 2008 ; Mata Zubillaga *et al.*, 2008 cités dans Nanau et Neuman, 2013).

- <u>Mécanismes d'action</u>

L'hépatotoxicité du valproate pourrait avoir plusieurs origines. La première proviendrait d'un effet inhibiteur du valproate sur la voie de la β-oxydation mitochondriale, qui conduit à une stéatose microvésiculaire (Njølstad *et al.*, 1997 cité dans Nanau et Neuman, 2013). La seconde passerait par un effet métabolique qui favorise la prise de poids et la résistance à l'insuline, et résultant en une stéatose et stéatohépatite macrovésiculaires (Dreifuss et Langer, 1987 cité dans Nanau et Neuman, 2013). En modifiant la production d'énergie mitochondriale de manière directe et/ou indirectement (cf. §3.6), le valproate et ses métabolites peuvent induire la nécrose ou l'apoptose des hépatocytes, provoquant ainsi cette hépatite cytolytique pouvant évoluer vers une insuffisance hépatique. Un dysfonctionnement mitochondrial plus léger, parfois associé à une inhibition de la synthèse des triglycérides, peut induire une stéatose microvacuolaire. Ces lésions sont bénignes à court terme, mais peuvent entraîner à long terme une stéatohépatite, pouvant elle-même évoluer en fibrose hépatique et en cirrhose étendues (Labbe *et al.*, 2008 ; Hargreaves *et al.*, 2016).

La stéatose simple, macrovésiculaire, associée au valproate, n'est pas associée à un mécanisme d'hypersensibilité. Son apparition, retardée un mois après le début du traitement, sans relation dose-effet identifiée, est caractéristique d'un désordre métabolique plutôt que d'une idiosyncrasie immunologique. De plus, une éruption cutanée, une éosinophilie ou fièvre précoce sont absentes (Zimmerman et Ishak, 1996 cité dans Nanau et Neuman, 2013). A l'inverse, l'hépatotoxicité sévère est peu corrélée avec la dose de valproate et avec les taux sériques élevés d'aminotransférases. Le mécanisme de ce désordre métabolique est supposé impliquer une idiosyncrasie métabolique, médiée par un métabolisme aberrant du valproate (Zimmerman et Ishak, 1996 cité dans Nanau et Neuman, 2013).

Krähenbühl *et al.* (2000 cité dans Nanau et Neuman, 2013) estiment que la maladie mitochondriale représente un facteur de risque pour l'hépatite fulminante induite par le valproate (cf. §3.6). Ainsi, ils considèrent l'apparition d'une stéatose microvésiculaire accompagnée d'une nécrose des

hépatocytes comme un indice typique d'une insuffisance hépatique fulminante induite par le valproate.

Les effets hépatotoxiques semblent être médiés par le potentiel d'induction enzymatique du valproate (Dreifuss et Langer, 1987 cité dans Nanau et Neuman, 2013). Plusieurs études expérimentales révèlent le rôle des métabolites toxiques et l'importance des voies enzymatiques dans le métabolisme du valproate, en rapport avec l'hépatotoxicité (Glasgow et Chase, 1975 ; Moore *et al.*, 1984 ; Kesterson *et al.*, 1984 ; Sugimoto *et al.*, 1987 ; Kiang *et al.*, 2010 ; Kiang *et al.*, 2011 ; Luís *et al.,* 2011 ; Aires *et al.,* 2011 ; Surendradoss *et al.*, 2012 cités dans Nanau et Neuman, 2013). En 2001, Neuman *et al.* ont montré *in vitro* que le 4-ène-VPA est plus toxique pour le foie que le valproate. De manière intéressante, Anderson *et al.* (1992) ont mis en évidence chez des volontaires sains que la concentration de 4-ène-VPA formé ainsi que sa clairance, sont directement corrélées à la dose de valproate administrée et ce pour des doses croissantes de 250, 500 et 1000 mg de valproate.

Chez l'adulte, deux études montrent l'influence du polymorphisme génétique des gènes CYP2C9, CYP2A6, ACSM2A, CPT1A impliqués dans le métabolisme du valproate dans le foie. L'étude de Wang *et al.* montre que la détection précoce des polymorphismes du gène CYP2C9 peut aider à prédire ou à prévenir le dysfonctionnement hépatique causé par le valproate (Wang *et al.*, 2017a). Zhao *et al.* (2017) montrent que les CYP2A6 et CYP2C9 sont associés à une hépatotoxicité. Cependant, seul le polymorphisme du CYP2A6 est associé à des concentrations de métabolites 4-ène-VPA et de 2,4-diène-VPA. Les facteurs de risque importants comprennent les génotypes mutés du CYP2C9 et du CYP2A6 et des concentrations plus élevées de valproate, des métabolites 4-ène-VPA et 2,4-diène-VPA. Chez les enfants épileptiques sous traitement au valproate, les polymorphismes des gènes UGT2B7, CYP3A4 et SCN1A ont été associés à une réduction des crises (Feng *et al.*, 2018). *In vitro*, les inducteurs du CYP2E1, tels que l'éthanol peuvent augmenter la toxicité cellulaire du valproate (Neuman *et al.*, 2001).

Chez les sujets traités au valproate, aucun polymorphisme commun n'a été associé au statut convulsif (Glauser *et al.*, 2017)

L'association entre les doses de valproate (ou la concentration sérique normalisée de valproate) et les différents génotypes d'UGT1A6 n'a pas pu être étudiée de manière fiable en raison des faibles effectifs (Jain *et al.*, 2015).

Parmi les articles recensés, il n'a pas été possible d'identifier de données pertinentes décrivant une relation dose-réponse pour les effets hépatotoxiques.

3.4.1.2 Troubles neurologiques

Les effets secondaires les plus fréquents sont d'ordre neurologique et peuvent mener à l'abandon du traitement du valproate en monothérapie (Glauser *et al.,* 2013). Étourdissements, problèmes de mémoire, insomnie, tremblement, confusion, vertiges, somnolence, maux de tête, fatigue et nystagmus sont des symptômes neurologiques courants induits par l'utilisation du valproate en monothérapie (Arbaizar *et al*., 2008 ; Bondon-Guitton *et al*., 2009 ; Terbach et Williams *et al.,* 2009 ; Viteri *et al.,* 2010 ; Gill *et al*., 2011 ; Marcus *et al*., 2011 ; Olindo *et al*., 2011 ; Yu *et al*., 2011 ;

Finsterer *et al.*, 2012 cités dans Nanau et Neuman, 2013 ; Moyal *et al.*, 2017). La plupart de ces effets indésirables sont résolus grâce à l'ajustement des doses de valproate.

Le valproate est l'un des médicaments identifés dans la base de données française de pharmacovigilance, comme capables d'induire un syndrome parkinsonien chez des patients âgés, en particulier chez les femmes (Bondon-Guitton, 2011). Une association similaire a été trouvée dans une revue de la littérature portant sur une quinzaine d'observations (Mahmoud et Tampi, 2011 ; De Dios *et al.*, 2011 cités dans Nanau et Neuman, 2013). La plupart des cas étaient réversibles à l'arrêt du traitement par valproate, bien qu'aucun prédicteur de réversibilité n'ait été identifié.

Parmi les articles recensés, il n'a pas été possible d'identifier de données pertinentes décrivant une relation dose-réponse pour les effets neurologiques.

3.4.1.3 Troubles psychiques

Des effets secondaires psychiatriques ont été rapportés suite au traitement par le valproate en monothérapie. Plusieurs rapports décrivent des signes à type de délires pouvant se manifester par une hyperactivité, des tableaux cliniques hypoactifs ou mixtes, une agressivité, une agitation, une insomnie, une confusion, une désorientation, des hallucinations, une somnolence, une hypoactivité, *etc.* (Gareri *et al.*, 2009 ; Huang *et al.*, 2010 ; Özen *et al.*, 2010 cité dans Nanau et Neuman, 2013 ; Sleegers *et al.*, 2010 ; Evans *et al.*, 2011 ; Penot *et al.*, 2010 ; Muraleedharan *et al.*, 2015) (Annexe 4).

Le délire lié à une hyperammoniémie induite par le valproate est un effet indésirable relativement rare, une série de cas ayant été décrite par Muraleedharan *et al.* (2015). Il peut être confondu avec une psychose ou une aggravation de la manie conduisant à un diagnostic erroné et à une gestion inappropriée. Les taux plasmatiques d'ammoniaque doivent être surveillés chez tous les patients développant un état mental altéré après avoir reçu un traitement au valproate.

Parmi les articles recensés, il n'a pas été possible d'identifier de donnée pertinente décrivant une relation dose-réponse pour les troubles psychiques.

3.4.1.4 Toxicité rénale

Peu de données concernant la toxicité rénale chez les adultes traités avec le valproate sont disponibles. Le développement inadéquat des reins est considéré comme un effet indésirable associé à l'exposition au valproate *in utero* (Rosenberg *et al.*, 2011 cité dans Nanau et Neuman, 2013) et sera abordé dans la partie tératogénèse (cf. §3.5.2.1.1).

Bien qu'il soit rare, le dysfonctionnement rénal peut se manifester par un dysfonctionnement tubulaire proximal, d'évolution favorable la plupart du temps en 5-6 mois après l'arrêt du traitement (Endo *et al.*, 2010 ; Patel *et al.*, 2011 ; Dhillon et Högler, 2011 cités dans Nanau et Neuman, 2013) et dont la forme sévère est le **syndrome de Fanconi**. Ce syndrome se caractérise par une perte urinaire d'acides aminés, de protéines de faible poids moléculaire, de bicarbonate, de glucose, de phosphate et de sodium, ce qui se traduit par une déshydratation, des anomalies électrolytiques, une altération de l'état mental, une acidose métabolique, et dans les cas graves, une ostéomalacie et des fractures (Endo *et al.*, 2010 ; Patel *et al.*, 2011 cités dans Nanau et Neuman, 2013).

Les atteintes tubulaires sont probablement sous-diagnostiquées en raison de la très grande capacité de régénération du rein qui compense ces effets. Ainsi, certains auteurs ont proposé de suivre l'élimination de la *N*-acétyl-ß-D-glucosaminidase (NAG)[5] urinaire comme marqueur prédictif précoce de survenue d'atteinte tubulaire rénale. Les revues de Hamed (2017a) et Knights et Finley (2014) ont permis d'identifier douze études, portant toutes exclusivement sur des enfants à l'exception de la publication de Novo *et al*. (1993) et montrant une augmentation de la concentration en NAG urinaire chez au moins la moitié des patients traités par du valproate.

L'action du valproate sur la carnitine peut exacerber le syndrome de Fanconi, en particulier chez les enfants (Yamazaki *et al.*, 2016).

En conclusion, les effets rénaux du valproate sont peu documentés, et probablement sous-évalués du fait de la capacité de régénération de cet organe. La forme de toxicité la plus sévère est le syndrome de Fanconi. Parmi les articles recensés, il n'a pas été possible d'identifier de données pertinentes décrivant une relation dose-réponse pour les effets rénaux.

3.4.1.5 Hématotoxicité et coagulopathie

- **Hématotoxicité**

Depuis les années 2000, de nombreux rapports et études montrent une toxicité hématologique du valproate, apparaissant à partir de 100 µg/mL de valproate sérique (Acharya et Bussel, 2000). Il s'agit principalement d'anémies et de thrombocytopénies. Des cas plus rares d'anémie aplasique, de neutropénie, de leucopénie et de macrocytose ont également été signalés à la suite d'une exposition au valproate (Kaczorowska-Hac *et al.*, 2012 ; Li *et al.*, 2018). Dans la plupart des cas, ces atteintes sont résolues après diminution de la dose et ne nécessitent pas d'arrêt du traitement ou sont réversibles lors de l'arrêt du traitement (Acharya et Bussel, 2000). Cependant, aucune étude mettant en évidence une relation dose-réponse n'a été identifiée**.**

La prévalence de la **thrombocytopénie** (numération plaquettaire < 150 000/µL) était relativement élevée (5%) dans un échantillon de 126 patients bipolaires (72 hommes avec un âge moyen de 42,5 ± 15,3 ans, 54 femmes avec un âge moyen de 48,9 ± 14 ans) (Vasudev *et al.*, 2010). En effet, 5 femmes et 1 homme présentaient une concentration de plaquettes < 150 000/µL. Le dosage des plaquettes a été fait le même jour que celui du valproate. Une corrélation négative significative ($r = -0,311$, $p < 0,001$) a été montrée entre la concentration sanguine de valproate et la concentration de plaquettes. Si on considère uniquement les femmes ($n = 54$), la corrélation est significative ($r = -0,503$, $p < 0,001$) alors qu'elle ne l'est pas si on considère uniquement les hommes ($n = 72$) ($r = -0,112$, $p = 0,347$). Par ailleurs, chez les femmes le risque de thrombocytopénie est

[5] La NAG est une protéine de haut poids moléculaire (140 kDa), non filtrée par le glomérule rénal. Elle fait partie des enzymes lysosomales intervenant dans le catabolisme des glycopeptides, des glycosaminoglycanes et et est trouvée dans de nombreux tissus. Présente en concentration élevée dans les cellules tubulaires proximales, l'élévation de son activité dans les urines est considérée comme marqueur de lésions tubulaires proximales rénales ou plus précisément de perte d'intégrité lysosomale.

significativement augmenté pour une concentration sanguine de valproate supérieure à 80 mg/L (taux de thrombocytopénie de 1/35 pour les concentrations sanguines de valproate < à 80 mg/L contre 1/5 pour des concentrations ≥ 80 mg/L ; $\chi^2 = 4,85$; $p<0,05$). Conley *et al.* (2001) ont rapporté un taux de thrombocytopénie de 12%. Nasreddine et Beydoun (2008) ont rapporté un taux de 17,7% (la thrombocytopénie étant définie par une concentration plaquettaire < 100 000/µL), la concentration sanguine moyenne en valproate étant de 79,6 mg/L.

Dans les études avec un échantillon plus important, une thrombocytopénie est survenue chez 12 à 18% des sujets traités par le valproate. L'âge avancé, le sexe féminin et les doses élevées sont apparus comme des facteurs de risque de thrombocytopénie au cours du traitement par le valproate (Buoli *et al.*, 2018). Chen *et al*. (2012a) ont montré une corrélation négative entre la concentration de plaquettes et la concentration sanguine de valproate ($r = 0,381$, $p < 0,01$) dans une étude chez 64 patients épileptiques (21,8 ans ± 16,1) mais pas de corrélation avec la concentration sanguine de 4-ène-VPA. Delgado *et al.* (1994) ont observé une concentration plaquettaire basse pour des concentrations sanguines en valproate supérieures à 140 mg/L ($p < 0,0001$) dans une population de 306 enfants épileptiques (9,1 ans [1-18 ans]), dont 138 sous valproate en monothérapie (moy 50 mg/kg ; 6-140 mg/kg). Parmi ces 306 enfants, 64 (soit 21%) présentaient une thrombopénie induite par le valproate. Néanmoins, l'étude de Kurahashi (2018) n'a pas mis en évidence de relation entre la concentration sanguine en valproate et la concentration de plaquettes chez des enfants épileptiques.

Ma *et al.* (2019) rapportent des corrélations significatives négatives entre la concentration de plaquettes et la dose de valproate ($p < 0,01$), et le taux de globules rouges et la concentration sanguine de valproate ($p < 0,01$) chez 121 patients (52 garçons, 79 filles, âgés de 3,98 ± 2,33 ans) épileptiques traités au long cours par le valproate en monothérapie à la dose moyenne de 0,45 ± 0,19 mg/kg/j. Chez ces patients, la concentration plasmatique moyenne était de 52,54 ± 20,44 mg/L pour le valproate et de 113,26 ± 81,36 mg/L pour le 4-ène-VPA. Il est à noter que chez les enfants de moins de 2 ans, la concentration en valproate était de 53,86 ± 23,24 mg/L (vs 52,19 ± 19,77 mg/L pour les plus de 2 ans ; $p = 0,838$) et celle en 4-ène-VPA était supérieure (144,93 ± 108,10 mg/L vs 104,65 ± 70,74 mg/L chez les plus de 2 ans ; $p = 0,069$).

Les résultats des études sur les effets hématologiques semblent montrer un risque augmenté de thrombopénie chez des patients pour lesquels la concentration sanguine en valproate est supérieure à 80 mg/L. Cependant, ce résultat n'a pas été retrouvé dans toutes les études, et, pour certaines, elles ne concernent que les femmes. Il est à noter que la plupart des études ont été effectuées dans des populations asiatiques où le métabolisme présente quelques différences comparativement à celui observé dans une population caucasienne.

- <u>Mécanismes d'action</u>

Deux hypothèses pourraient expliquer les mécanismes de la thrombopénie et de la dysfonction plaquettaire. La première consiste en une atteinte directe de la moelle osseuse qui diminuerait la production de certaines lignées (neutrophiles et plaquettes). La seconde impliquerait l'inclusion du valproate dans la membrane des plaquettes par similarités de structure et chimique avec les acides gras des membranes biologiques. Un effet auto-immun est aussi suspecté et pourrait être une cause des thrombocytopénies sans altération des plaquettes (Chateauvieux *et al.*, 2010).

- **Coagulopathie**

Selon la littérature disponible, le valproate peut affecter à la fois les facteurs procoagulants et anticoagulants. Le valproate utilisé en monothérapie a été identifié comme un facteur de risque d'hypocoagulation ainsi que de complications hémorragiques, celles-ci se développant après une longue période de traitement (Israelian *et al.*, 2010 cité dans Nanau et Neuman, 2013). L'exposition à court terme au valproate a entraîné une coagulopathie chez les enfants épileptiques nouvellement diagnostiqués, en diminuant les taux de facteur VII et VIII, protéines C et fibrinogène, et la numération plaquettaire (Eberl *et al.*, 2009 ; Köse *et al.*, 2009 cités dans Nanau et Neuman, 2013). Le valproate utilisé en monothérapie a également été associé à des effets indésirables thrombophiliques chez les enfants épileptiques nouvellement diagnostiqués. Cependant, bien que les facteurs de risque de thrombophilie soient associés aux accidents vasculaires cérébraux ou à d'autres thromboses, ces changements n'étaient pas associés à des conséquences cliniques (Ünal *et al.*, 2009 cité dans Nanau et Neuman, 2013).

Dans une étude prospective incluant 25 enfants (14 garçons et 11 filles, de 4 à 17 ans) ayant reçu du valproate pour la première fois et 25 enfants témoins (12 garçons et 13 filles, âges similaires), les auteurs ont noté que l'utilisation du valproate chez les patients avant la puberté n'affectait pas le statut en vitamine K (Ayvaz *et al.*, 2017).

Parmi les articles recensés, principalement des rapports de cas à des doses thérapeutiques, il n'a pas été possible d'identifier de données pertinentes décrivant une relation dose-réponse pour les effets hématologiques ou des coagulopathies.

3.4.1.6 Effets cardiovasculaires

Peu d'études font état d'altérations de la structure et de la fonction cardiovasculaire ou de modulation des marqueurs biologiques cardiovasculaires induits par le valproate ou dérivés.

La majorité des effets indésirables cardiovasculaires associés au valproate seraient attribuables aux effets modulateurs du médicament sur le métabolisme du glucose et des lipides (Lopinto-Khoury et Mintzer, 2010).

Le valproate a été associé à une perturbation des marqueurs biologiques modulateurs de l'activité cardiovasculaire à long terme sur la santé, y compris la myopathie. Par exemple, il a été associé avec des concentrations plasmatiques élevées d'homocystéine et de lipoprotéines sériques chez les enfants et les adolescents (Cheng *et al.*, 2010 ; Verrotti *et al.*, 1997).

Celik *et al.* (2018) ont ainsi étudié la fonction d'éjection ventriculaire chez des enfants (10,03 ± 3,75 ans) traités sur 6 mois en monothérapie par le valproate (23 filles, 17 garçons). Le traitement n'a pas eu d'effet sur la fonction contractile cardiaque alors que les niveaux circulants de carnitine et acylcarnitine étaient modifiés.

Le traitement prolongé par monothérapie au valproate a altéré les marqueurs du risque vasculaire susceptible de favoriser l'athérosclérose comparé au lévétiracétam (El-Farahaty *et al.*, 2015). Ce risque est associé à des modifications du profil lipidique (LDL, HDL, cholestérol, homocystéine) chez ces mêmes patients.

Plusieurs études de cas rapportent également des tachycardies supraventriculaires, troubles de la conduction et hypertension artérielle après prise de valproate. Ces troubles s'estompent avec la diminution de la dose (Davutoglu *et al.*, 2017) ou l'arrêt du traitement (Sivananthan et Mohiuddin, 2016). Ils sont souvent trouvés lors des cas d'intoxication (Meyer *et al.*, 2005).

Par ailleurs, la survenue d'un œdème périphérique a aussi été décrite comme une réaction indésirable très rare des médicaments à base de valproate ou dérivés (Lin *et al.*, 2009 ; Gabriel *et al.*, 2015 ; Panchal *et al.*, 2018).

Enfin, en terme de structure, un épaississement de l'intima de l'artère carotide commune en fonction du temps a été observé chez des adultes épileptiques traités avec le valproate utilisé en monothérapie (Chuang *et al.*, 2012). L'incidence de l'épaisseur intima-média de l'artère carotide commune gauche était plus élevée chez les enfants épileptiques traités par le valproate comparés aux témoins sains. Cet effet pourrait être dû à l'épilepsie et/ou au traitement par le valproate (Erdemir *et al.*, 2009). L'épaisseur intima-média moyenne de l'artère carotide chez des patients épileptiques traités avec le valproate était significativement plus élevée que chez les personnes en bonne santé (15-30 ans) (Luo *et al.*, 2015).

Parmi les articles recensés, il n'a pas été possible d'identifier de données pertinentes décrivant une relation dose-réponse pour les effets cardiotoxiques.

3.4.1.7 Pancréatite

La pancréatite aiguë due au valproate est une complication rare (1/40 000) mais bien documentée qui est responsable d'atteintes sévères avec une mortalité élevée (Campfield *et al.,* 1979 ; Parker *et al.,* 1981 cités dans Nanau et Neuman, 2013 ; Williams *et al.,* 1983 ; Vinklerová et *al.,* 2010 ; Barreto *et al.,* 2011 ; Guevara-Campos *et al.,* 2009 ; Santos *et al.,* 2010 ; Dinopoulos *et al.*, 2011). Une association clinique entre la pancréatite aiguë chez 94 enfants âgés de 0 à 14 ans et le traitement au valproate a été montrée lors de la surveillance mensuelle des nouveaux cas de pancréatite aigue chez les enfants de moins de 15 ans, menée d'avril 2013 à avril 2014 au sein d'une unité de surveillance pédiatrique britannique (Majbar *et al.*, 2016).

La pancréatite aiguë est caractérisée par une élévation de l'amylasémie et/ou de la lipasémie ainsi qu'une augmentation de la taille du pancréas à l'échographie ou au scanner et la présence d'une douleur abdominale intense. Les facteurs de survenue de cette complication sont mal connus tant chez l'adulte que chez l'enfant. En effet, aucune corrélation avec l'âge (même si cela semble plus fréquent chez l'enfant), le sexe, la durée d'exposition, la concentration plasmatique en valproate, la présence de traitements concomitants n'a été observée. Le seul facteur de risque clairement identifié est la réintroduction du médicament après résolution de l'épisode de pancréatite.

Le mécanisme à l'origine de cette complication reste controversé. En effet, certains auteurs ont suggéré que la toxicité mitochondriale pourrait être impliquée dans cette pathologie, sans apporter de preuve alors que d'autres auteurs mettent en avant une toxicité directe du valproate *via* la production d'espèces radicalaires de l'oxygène qui aboutit à une déplétion des défenses antioxydantes (superoxyde dismutase, catalase, glutathion) pancréatiques et par la suite à un phénomène de stress oxydant.

Parmi les articles recensés, il n'a pas été possible d'identifier de données pertinentes décrivant une relation dose-réponse pour les pancréatites.

3.4.1.8 Troubles gastrointestinaux

Les symptômes gastro-intestinaux sont également des effets indésirables relativement fréquents chez les patients exposés au valproate (Finsterer *et al*., 2012 cité dans Nanau et Neuman, 2013 ; Gill *et al*., 2011 ; Terbach et Williams, 2009). Les nausées et la constipation étaient fréquemment rapportées sur deux échantillons limités de patients épileptiques traités avec monothérapie au valproate (Penot et Pradeau, 2010 ; Jahromi *et al*., 2011). Vomissements, dysphagies, brûlures d'estomac et diarrhées ont été rapportés chez des patients épileptiques traités par le valproate en monothérapie et polythérapie (Jahromi *et al.*, 2011). *A contrario*, des plaintes gastro-intestinales ont été associées à un arrêt du traitement au valproate dans un échantillon pédiatrique de patients épileptiques (Hwang *et al*., 2012).

Parmi les articles recensés, il n'a pas été possible d'identifier de données pertinentes décrivant une relation dose-réponse pour les troubles gastrointestinaux.

3.4.1.9 Effets pulmonaires

Une étude rétrospective d'Antoniou *et al.* montre que le valproate n'augmenterait pas le risque d'effets pulmonaires chez des patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) (> 66 ans, n = 4 596 patients) (Antoniou *et al.*, 2015). Cependant, il a été rapporté plusieurs cas d'épanchements pleuraux à éosinophiles ou neutrophiles. L'imputabilité au valproate a pu être confirmée même si aucune relation effet-dose, ni aucun mécanisme physiopathologique à l'origine de l'épanchement n'ont pu être identifiés. Une étude sur deux autres cas a également rapporté l'imputabilité au valproate de la survenue d'hémorragie alvéolaire (Choi *et al.*, 2011).

Parmi les articles recensés, il n'a pas été possible d'identifier de données pertinentes décrivant une relation dose-réponse pour les effets pulmonaires.

3.4.1.10 Alopécie

La perte de cheveux est un des effets indésirables les plus couramment rapportés (incidence moyenne de 11% ; $IC_{95\%}$ = 8-13%) lors de l'administration de valproate, aussi bien chez les femmes que chez les hommes (Wang *et al*., 2019). En l'état actuel des connaissances, les auteurs de cette méta-analyse n'ont pas pu établir de lien avec la dose/durée d'exposition. Cependant, un essai randomisé en double aveugle utilisant le divalproex (VPS/VPA 1:1) en monothérapie a montré une relation concentration-dépendante avec le phénomène d'alopécie (4% d'alopécie chez les patients ayant une concentration plasmatique entre 25-50 mg/L *vs* 28% chez les patients ayant une concentration plasmatique entre 85-150 mg/L) (Beydoun *et al.*, 1997). Selon Mercke *et al.* (2000), le valproate entraîne une alopécie dose-dépendante chez plus de 12% des patients, dont jusqu'à 28% de patients exposés à de fortes concentrations de valproate. Tomita *et al.* (2015) rapportent 3 cas d'alopécie chez des patients présentant des troubles psychiques après une exposition long terme au valproate et des concentrations plasmatiques de l'ordre de 100 mg/L, avec une résolution avec arrêt ou diminution du traitement.

Le mécanisme en cause est mal connu d'autant plus que de façon surprenante, le valproate pris par voie orale est responsable d'alopécie alors qu'il stimule la croissance du cheveu lorsqu'il est

administré sous forme de topique. L'hypothèse retenue, à l'heure actuelle, serait un effet sur la phase anagène du cycle pilaire lié aux propriétés d'inhibiteur des histones désacétylases (activité antimitotique sur le follicule) même si dans la plupart des études, le phénomène d'alopécie se déclare le plus souvent après plusieurs mois de traitement et est donc plus en faveur d'un effet sur la phase télogène qu'anagène.

Parmi les articles recensés, il n'a pas été possible d'identifier de données pertinentes décrivant une relation dose-réponse pour l'alopécie.

3.4.1.11 Effets osseux

De nombreux articles rapportent des effets osseux du valproate utilisé en monothérapie, en particulier sur la croissance et sur la minéralisation osseuse, avec un risque accru de fractures et une altération du remodelage osseux. L'analyse bibliographique s'est focalisée sur les articles pour lesquels les doses de valproate étaient mentionnées.

- **Effet sur la croissance**

Comme le souligne le résumé des études réalisées chez l'enfant établi par le PSUR (2018), la plupart des études de cohorte ne révèlent pas de lien entre une monothérapie au valproate et l'évolution de la taille selon le score Z[6] (Annexe 5). Toutefois, il existe quelques controverses. Ainsi, l'étude rétrospective de Novak *et al.* (1999) incluant 55 enfants épileptiques (1,8 - 16,9 ans) sous valproate (10-20 mg/kg/j) a identifié une diminution de la taille dans le score Z chez les filles mais pas chez les garçons. Cook *et al.* (1992) ont également décrit le cas d'une fillette épileptique présentant un ralentissement de la croissance et du développement des caractères secondaires de la puberté au cours d'un traitement épisodique en valproate (de 10 ans ½ à 12 ans), avec reprise normale de la croissance et du développement deux mois après l'arrêt du traitement. La posologie était de 750 mg/j (17 mg/kg/j) au début du traitement, puis de 1500 mg/j (36 mg/kg/j) pour redescendre à 1000 mg/j (24,5 mg/kg/j) lorsque les taux sériques ont atteint la concentration de 135,5 µg/dL. Tandis que selon Rättyä *et al.* (1999), le valproate utilisé en monothérapie (0,8 à 8 ans) à faible dose (8,7 - 27,5 mg/kg/j) n'a pas eu d'effet adverse sur la croissance des fillettes (n = 77 ; 8,5 - 18,5 ans) que le traitement ait débuté avant ou à la puberté (Annexe 5). L'absence d'effet sur la taille des garçons a été retrouvée par Goldberg-Stern *et al*. (2015) dans son étude prospective. La posologie était de 750 mg/j (17 mg/kg/j) au début du traitement, puis de 1500 mg/j (36 mg/kg/j) pour redescendre à 1000 mg/j (24,5 mg/kg/j) lorsque les taux sériques ont atteint la dose de 135,5 µg/dL. A noter que seule l'étude de Gungor *et al.* (2007) portant sur 35 enfants (3 - 15 ans), a constaté une plus grande croissance de taille significative après 6 mois de monothérapie de valproate (20 mg/kg/j) par rapport aux témoins, que le traitement ait débuté avant ou pendant la puberté.

[6] Des scores Z < -2 sont classés dans la catégorie « faible densité osseuse attendue pour l'âge de l'enfant » alors que les scores Z > −2 sont classés dans la catégorie « densité osseuse dans l'intervalle attendu de l'âge de l'enfant ».

Parmi les articles recensés, il n'a pas été possible d'identifier de données pertinentes décrivant une relation dose-réponse pour les effets sur la taille. Aucune dose d'apparition des effets ne peut être mise en évidence.

- **Effet sur la minéralisation osseuse**

La déminéralisation osseuse est usuellement évaluée par une diminution de la densité minérale osseuse ou de marqueurs biochimiques impliqués dans le métabolisme osseux : réduction des concentrations sériques de calcium, de 25-hydroxyvitamine D (25-OH-vit D) et d'hormone parathyroïdienne (PTH). Une augmentation des taux sériques des PAL sériques osseuses est également considérée comme indicateur de déminéralisation.

Les études épidémiologiques mettant en évidence une relation dose-réponse entre l'exposition au valproate et les effets sur la minéralisation osseuse sont synthétisées en Annexe 6.

Chez les enfants (<12 ans), il est difficile d'en faire ressortir une dose critique de valproate par rapport à un effet temps, sexe, âge ou environnemental (alimentation ou degré d'ensoleillement par ex) pour plusieurs raisons : 1) les études chez les jeunes portent sur des tranches d'âge très larges qui englobent souvent la puberté (ex 6 - 20 ans), 2) les doses de traitements ne sont pas définies de manière homogène, ni systématique dans les articles et 3) les paramètres et les outils de mesures varient selon les études. Toutefois, la plupart des études montrent que les patients recevant du valproate sur des périodes supérieures à six mois présentent des valeurs de densité minérale osseuse (DMO) significativement plus basses que celles d'un individu sain (Sheth *et al.,* 1995 ; Guo *et al.,* 2001 ; El Khayat *et al.,* 2004 ; Jetté *et al*., 2011 ; Albaghdadi *et al.,* 2016 ; Wang *et al.,* 2018a). Aux doses posologiques minimales, *i.e.* de l'ordre du mg/kg/j, des études établissent des liens avec des paramètres biochimiques et métaboliques. Ainsi, dans une étude portant sur des enfants âgés de 6 à 14 ans, avec une dose posologique moyenne de valproate de 22,3 mg/kg/j (10 - 79 mg/kg/j), une diminution des teneurs calciques circulants a été observée, sans effets sur les autres paramètres (Borusiak *et al.,* 2013). A l'inverse, une dose de 870 ± 380 mg/j de valproate chez des enfants de 12 ans (soit une dose relative estimée environ 20 mg/kg/j) est associée à modification de paramètres favorables au remodelage osseux (masse graisseuse, leptine, calcémie, et expression de RANK) chez des enfants non déficients en vitamine D (Rauchenzauner *et al*., 2010a). Au regard des données sur la DMO, sur la PAL osseuse et les concentrations calciques sériques (Krishnamoorthy *et al.,* 2010 ; Boluk *et al.,* 2004), une action du valproate sur la santé de l'os chez les jeunes enfants ne peut être écartée. A cette posologie de 20 mg/kg/j, la prévalence de la carence en vitamine D est fréquente chez les enfants épileptiques traités au valproate (22%) par rapport au groupe témoin (14%) (Durá-Travé *et al.*, 2018) et une méta-analyse récente a pointé l'action négative du valproate sur la synthèse de vitamine D chez les enfants (Xu *et al.,* 2019). Dans le même sens, **chez des adolescents ou jeunes adultes (14-25 ans**), bénéficiant d'un ensoleillement correct et soumis à 20 mg/kg/j de valproate (soit une dose pharmacologique minimum de 1000 mg/j pour un poids minimum de 50 kg), une étude a rapporté une augmentation de la PAL totale sérique et de la PAL osseuse à partir du 30e jour, effet reversé par une supplémentation calcium/vit D (Krishnamoorthy *et al.*, 2009). Une étude de cohorte incluant 27 enfants âgés de 4 à 18 ans traités sous valproate (Dépakine®, 20 mg/kg/j) vs 30 témoins, a montré une moindre croissance après 1 an de traitement au valproate, soit +3,9 cm vs 6,6 cm (Lee *et al*., 2013). Le mécanisme sous-jacent

pourrait être dû à l'effet direct du valproate sur la prolifération des chondrocytes au niveau du cartilage de croissance plutôt qu'à des altérations du calcium sérique.

Chez des adultes, lors d'une étude similaire à celle de 2009, chez 66 patients sous 20 mg/kg/j de valproate, Krishnamoorthy *et al.* (2010) ont observé une atteinte du métabolisme osseux après 60 jours de traitement. Cette déminéralisation, tout comme chez les enfants, peut être prévenue par un traitement calcium/Vit D. En 2004, Boluk *et al.* ont observé aussi un effet négatif du valproate (exposition relative moyenne calculée de 21,97 mg/kg/j) sur la DMO (lombaire et tête femorale) mesurée au début du traitement et après 6 mois de traitement. Les paramètres sériques associés à la minéralisation de l'os (PAL, PHT, phosphore) étaient significativement augmentés, l'augmentation restant des l'étendues des valeurs normales. Une étude plus récente a montré qu'une monothérapie au valproate pendant au moins 5 mois (à 400-1500 mg/j, soit une moyenne de 858 ± 5,3 mg/j pour un IMC moyen de 25 kg/m^2, i.e. environ **seulement 10 mg/kg/j** pour un individu de 72 kg) est également associée à des mesures de DMO inférieure (Albaghdadi *et al.*, 2016). A l'inverse, une étude comparable sur 41 patients (12 hommes et 29 femmes) sur une période plus longue (traitements de 2,5 ans jusqu'à plus de 10 ans) n'a pas établi d'effet du valproate (1500 mg/j ; approximativement 20 mg/kg/j) sur la minéralisation osseuse (Triantafyllou *et al.*, 2010).

Mécanisme d'action (cf. effets hormonaux)

Prises dans leur ensemble, ces données suggèrent que l'absence d'effet peut résulter d'une ration alimentaire couvrant les besoins en Ca et vit D et/ou d'un bon capital en calcium et vit D, qui compenserait l'action délétère du valproate sur le capital en vit D. D'autres études suggèrent un effet direct du valproate sur les chondrocytes indépendant des hormones (Wu *et al.,* 2004 ; Lee *et al*., 2013). En ce sens, une étude récente menée *in vitro* sur des cultures primaires osseuses montre que le valproate stimule l'ostéoclastogenèse ainsi que l'ostéoblastogenèse, contrairement à d'autres agents antiépileptiques (Rocha *et al.,* 2019).

Au final, **l'analyse des données disponibles quant aux effets du valproate sur la croissance de l'os et sur la minéralisation osseuse n'a pas permis de discriminer une dose critique : les doses relatives de 10-20 mg/kg/j, qui correspondent à la posologie minimale la plus couramment utilisée en thérapie, entraînent déjà un effet. De plus, la formation du tissu osseux est régulée par des facteurs mécaniques, hormonaux et énergétiques qui se mettent en place avant la naissance : ceci invite à rapprocher ces données de celles des effets du valproate sur le système endocrinien et surtout, les données de malformations du squelette lors d'une exposition prénatale (cf. §3.5.2.1.1).**

Parmi les articles recensés, il n'a pas été possible d'identifier de données pertinentes décrivant une relation dose-réponse pour les effets osseux.

3.4.1.12 Troubles métaboliques

3.4.1.12.1 Syndrome métabolique

L'analyse bibliographique s'appuie sur la définition du syndrome métabolique adoptée par l'OMS (1999), qui exige la présence simultanée de plusieurs anomalies métaboliques associées (obésité

abdominale, hypertriglycéridémie, HDL-cholestérol bas, intolérance au glucose ou diabète de type 2, hypertension artérielle).

Si on se refère aux articles selectionnés par l'EMA (2018) décrivant les effets du valproate sur le syndrome métabolique tel que défini par la Fédération Internationale du Diabète[7], les effets du valproate sur le syndrome métabolique ne peuvent être écartés. Globalement, les études font ressortir des effets sur un ou plusieurs facteurs associés au syndrome métabolique, dont la prise de poids, l'obésité et l'insulinorésistance (Annexe 7), mais, il est difficile d'en dégager une dose critique de référence, la plupart des études ne mentionnant pas les doses thérapeutiques.

Toutefois, le gain de poids et une élévation de l'IMC sont des effets fréquemment rencontrés lors d'une monothérapie au valproate chez les patients épileptiques (Verrotti *et al.,* 2002 et 2010 ; Grosso *et al.*, 2009 cité dans Nanau et Neuman, 2013 ; Gaspari et Guerreiro, 2010), comme chez les patients psychiatriques (Haddad *et al.*, 2009 ; Chang *et al.*, 2010a).

Chez les enfants et jeunes adolescents épileptiques, l'étude transversale de Rättyä *et al.* (1999) a identifié une prise de poids et une augmentation de l'IMC, mais sans effet sur des paramètres marqueurs d'une hyperinsulinémie, que le traitement au valproate (en moyenne 16 mg/kg/j) ait débuté en prépuberté ou à la puberté. Récemment, l'étude prospective de Nasr Esfahani *et al.* (2019) a confirmé que la prise de poids est l'effet secondaire majeur chez les enfants (53%) traités à des doses thérapeutiques considérées faibles, *i.e.* 20-30 mg/kg/j, et a confirmé la perte d'appétit chez les plus jeunes. L'étude expérimentale de Privitera *et al*. (2003) avec mise en place d'un traitement progressif en valproate de 250 mg/j à 1250 mg/j final, a noté une prise de poids chez les enfants de 9,3% (+ 5 kg) en 6 mois de traitement et seulement de 2,8% (+ 2 kg) chez les adultes, une différence qui peut être attribuée à une plus forte dose relative chez les enfants. L'étude prospective de Verrotti *et al.* (2010) a souligné que 40,4% des jeunes patients (5-15 ans) traités par une dose moyenne de 30 mg/kg/j avaient un poids corporel considérablement augmenté, et que 43,5% des patients obèses avaient évolué vers un syndrome métabolique diagnostiqué à la fin des 24 mois de suivi. Ces résultats sont cependant controversés : plusieurs études à plus long terme n'ont pas observé d'effet, que le traitement ait commencé en prépuberté (Espinosa *et al.,* 2008) ou à la puberté (Guo *et al.,* 2001 ; El-Khayat *et al.*, 2010). Malheureusement, les doses ne sont pas systématiquement indiquées. Pour certains, ce gain de poids observé dans les 15 premiers mois du traitement serait un phénomène transitoire (Grosso *et al.*, 2009 cité dans Nanau et Neuman, 2013;

---

[7] La definition du syndrome métabolique est disponible sur http://www.idf.org/webdata/docs/MetS_def_update2006.pdf.
Une obésité abdominale (définie comme un tour de taille ≥ 94 cm pour les hommes Europid et ≥ 80 cm pour femmes Europid, avec des valeurs propres à l'ethnie pour d'autres groupes) associée à au moins deux des quatre facteurs suivants :
- Hypertriglyceridémie : taux de triglycérides (TG) élevé ≥ 150 mg/dL (1,7 mmol/L),
- Hypocholestérolémie HDL (taux réduits du cholestérol à lipoprotéines de haute densité <40 mg/dL (1,03 mmol L) chez les hommes et <50 mg/dL (1,29 mmol/L) chez les femmes,
- Hypertension artérielle (TA) : TA systolique ≥ 130 ou TA diastolique ≥ 85 mm Hg,
- Hyperglycémie veineuse (taux de glucose plasmatique à jeun élevé (glycémie à jeun) ≥ 100 mg/dL (5,6 mmol/L) ou diabète de type 2.

Sharpe *et al.*, 2009). Le régime alimentaire et l'activité physique pourraient également avoir une influence (Gaspari et Guerreiro, 2010).

Chez les épileptiques adultes en revanche, plusieurs études comparatives menées en double-aveugle ont identifié des effets sur la prise de poids plus accentués avec le valproate qu'avec d'autres antiépileptiques (Privitera *et al*., 2003 ; Biton *et al.*, 2003 ; Ziyatdinova *et al.*, 2015, Reekie *et al.*, 2015 ; Dhir *et al.,* 2015). El-Khatib *et al.* (2007) ont pointé également une prévalence de prise de poids plus importante chez les femmes (près de 45%) que chez les hommes (moins de 25%). Selon l'étude comparative de Fang *et al.* (2012) menée chez des obèses adultes chinois (18-70 ans), les patients épileptiques obèses recevant du valproate (896,9 ± 350,9 mg/j ; soit 15 à 30 mg/kg/j estimés) présentaient un risque plus élevé de syndrome métabolique que les individus simplement obèses. Dans cette étude, l'effet observé était indépendant de l'âge, du sexe, du type de crise et de la durée du traitement (Fang *et al.,* 2012). Mais, aucune de ces études ne met en évidence de relation dose-effet, les effets s'exprimant fortement dès les plus faibles doses posologiques.

La méta-analyse de Belcastro *et al.* (2013) a rapporté qu'un traitement chronique est clairement associé à des changements de poids, couplés à des anomalies endocriniennes relevant du syndrome métabolique (hyperinsulinémie et insulinorésistance, hyperleptinémie et leptinorésistance, dyslipidémie), et à long terme à de l'hypertension artérielle et de l'athérosclérose. Les individus présentant une insuffisance hépatique ou pancréatique, un contexte familial d'athérosclérose et/ou de maladies cardiovasculaires, ou une obésité, en particulier chez les femmes à la puberté (le valproate peut provoquer des ovaires polykystiques) étaient identifiés comme plus vulnérables. En revanche, dans l'étude menée en Estonie de Rakitin *et al.* (2014), le valproate n'a pas augmenté le risque de développer un syndrome métabolique, à moins d'avoir des prédispositions à l'insulinorésistance. A l'image de ce qui est observé quant à la prévalence du syndrome métabolique chez des sujets non épileptiques, les réponses diffèrent selon l'appartenance géographique (Rakitin *et al.,* 2014). Par comparaison à la carbamazépine, le valproate induirait dans une moindre proportion une augmentation de la glycémie à jeun chez les patients traités au valproate, et cette tendance à développer un syndrome métabolique chez les femmes par rapport aux hommes est retrouvée dans le groupe traité au valproate (Rakitin *et al.,* 2016). Chez des adultes recevant une dose moyenne de valproate de 1059,2 ± 354,5 mg/j, en particulier si le traitement a été commencé jeune, une augmentation des taux circulants d'insuline est corrélée à l'indice de masse corporelle (Pylvänen *et al.,* 2006). Ces données soutiennent l'effet de l'âge souligné dans l'étude de Privitera *et al.* (2003) où la prise de poids est plus forte chez les enfants que chez les adultes.

Chez les personnes atteintes de troubles de l'humeur, un risque accru de syndrome métabolique a été également évoqué. Le valproate augmente les taux plasmatiques d'insuline et de triglycérides, et diminue les taux de glucose à jeun et de cholestérol HDL chez les patients bipolaires. Le risque diminue après l'arrêt du traitement de valproate (Chang *et al.,* 2010a). Cet effet sur la glycémie à jeun a également été montré par Abitbol *et al*. (2015) lors d'une exposition simultanée à long terme à des antidépresseurs, des inhibiteurs de la cholinestérase et du valproate. Le valproate induit également des désordres métaboliques associés à l'hyperleptinémie et au stress oxydatif (Akgün *et al*., 2017),

A noter que l'étude de Zuo *et al.* (2015), qui a comparé des malades psychiatriques prenant des psychotropes associés ou non à differentes doses posologiques de valproate (1-4 g/j), n'a pas identifié d'impact de la dose du valproate sur des paramètres associés au syndrome métabolique (gain de poids, IMC, hyperlipidémie, diabète, hypertension).

Prises dans leur ensemble, ces études convergent vers une forte probabilité du valproate à induire des troubles favorables à l'installation d'un syndrome métabolique. Toutefois, elles ne fournissent pas de données pertinentes décrivant une relation dose-réponse.

3.4.1.12.2 Hyperammoniémie

Le valproate peut entraîner une hyperammoniémie (définie comme un trouble métabolique caractérisé par un excès d'ammoniaque dans le sang), chez les patients, en particulier les enfants (Tripathy *et al.*, 2015) et les jeunes adultes. Le taux d'incidence d'hyperammoniémie induite par le valproate est inférieur à 1%. Chez des patients psychiatriques, l'incidence d'hyperammoniémie (taux d'ammoniaque > 97 µg/dL) était plus élevée chez les patients traités par du valproate que chez ceux traités par d'autres stabilisateurs de l'humeur (p = 0,018) (Raja et Azzoni, 2002 cité dans Nanau et Neuman, 2013). Des concentrations plus élevées d'ammoniaque (moyenne 79,4 µmol/L), asymptomatiques, ont été associées à un traitement de plus longue durée (19,2 ans en moyenne) comparativement à un traitement de plus courte durée (12,7 ans en moyenne) (Bocchetta *et al.*, 2012 cité dans Nanau et Neuman, 2013).

Le taux d'incidence de l'hyperammoniémie induite par le valproate est inférieur à 1%.

L'hyperammoniémie est l'une des causes d'encéphalopathie (Yagi *et al.*, 2010). L'**encéphalopathie hyperammoniémique** est principalement causée par une insuffisance hépatique, entraînant secondairement une perte progressive de la fonction neuronale. Un tel dysfonctionnement hépatique entraîne une incapacité à détoxifier les substances nocives générées par des processus physiologiques normaux, telles que l'ammoniaque (Israel *et al.*, 1996). D'autres étiologies sont possibles dont un trouble du cycle de l'urée et certains médicaments.

L'encéphalopathie hyperammoniémique induite par le valproate est un effet indésirable grave caractérisé par une léthargie, des vomissements, une augmentation de la fréquence des crises convulsives, des déficits neurologiques focaux, un ralentissement et une diminution des niveaux cognitifs de conscience allant de la somnolence au coma (Chopra *et al.,* 2012 ; Mock et Schwetschenau, 2012 cité dans Nanau et Neuman, 2013). Elle peut apparaître quel que soit l'âge des patients (2,5 mois à 67 ans), quelle que soit la durée du traitement (3 jours à 2 ans, 4-16 semaines chez 70 % des patients) et à des doses de valproate variables (< 20 mg/kg/j à > 50 mg/kg/j). Une hyperammoniémie fatale induite par le valproate est souvent observée en cas d'insuffisance hépatique (Chopra *et al*. 2012 ; Gayam *et al.,* 2018 ; Tripathy *et al.*, 2015).

L'encéphalopathie hyperammoniémique sans atteinte hépatique est également décrite chez des patients traités par le valproate pour épilepsie ou troubles psychiatriques (Mehndiratta *et al.*, 2008 ; Chopra 2012 ; Ghosh *et al.*, 2011 ; Mehta *et al.*, 2018; Abraham *et al.*, 2017 ; Krishna *et al.*, 2018 ; Nanau et Neuman, 2013 ; Guo *et al.*, 2017 ; Pérez-Esparza *et al.*, 2018). Chez 12 patients épileptiques (2 à 75 ans) traités par le valproate seul (n = 2) ou en association (n = 10) (taux

sériques : 63-132,6 µg/mL, moyenne = 93,44 µg/mL) souffrant d'encéphalopathie hyperammoniémique, les symptômes neurologiques les plus communément trouvés étaient la confusion et l'altération des fonctions cognitives (Mehndiratta *et al.*, 2008).

En général, les concentrations plasmatiques d'ammoniaque, la dose ou les concentrations plasmatiques en valproate sont de mauvais prédicteurs du développement d'une encéphalopathie hyperammoniémique (Granel *et al.*, 2011 ; Chou, 2008). L'encéphalopathie hyperammoniémique se développe avec une large gamme de concentrations plasmatiques de valproate et d'ammoniaque. Toutefois, l'augmentation de la concentration plasmatique en ammoniaque est proportionnelle à la posologie de valproate (Hottinger *et al.*, 2012 cité dans Nanau et Neuman, 2013). De plus, les troubles neurologiques peuvent être aggravés par l'augmentation des doses de valproate chez le même patient (Bøhmer *et al.*, 2010). Inversement, la diminution de la dose de valproate a un impact sur la diminution des niveaux d'ammoniaque et l'amélioration de l'état mental (Khoo *et al.*, 2010). L'encéphalopathie hyperammoniémique est également un effet indésirable associé à un surdosage de valproate (Alluin *et al.*, 2011 ; Rupasinghe *et al.*, 2011).

Quelques cas d'hyperammoniémie sans encéphalopathie ont également été décrits (Shan *et al.,* 2010 ; Sonik *et al.*, 2011 cités dans Nanau et Neuman, 2013 ; Khoo *et al.*, 2010 ; Hung *et al.*, 2011). L'encéphalopathie est rarement signalée en l'absence d'hyperammoniémie chez les sujets traités au valproate (Bocchetta *et al.*, 2012 cité dans Nanau et Neuman, 2013), mais un cas grave d'encéphalopathie sans hyperammoniémie a été décrit (Trojak *et al.*, 2011).

Les troubles intestinaux dus à l'hyperammoniémie sont probablement sous-estimés chez de nombreux patients. Ils peuvent apparaître dans l'intervalle thérapeutique usuel et avec des taux d'enzymes hépatiques dans les valeurs de référence ou légèrement élevées (Kipervasser *et al*., 2017).

<u>Mécanisme d'action</u> : L'hyperamoniémie serait liée à l'accumulation de métabolites de valproate (Mock *et al.,* 2012 cité dans Nanau et Neuman, 2013), diminuant ainsi la disponibilité du N-acétylglutamate, inhibant à son tour l'activité mitochondriale, réduisant l'activité de la carbamoyl phosphate synthétase I et par conséquent en bloquant la première étape du cycle de l'urée (LaBuzetta *et al.,* 2012 ; Hamed *et al*., 2009). Le polymorphisme génétique 4217C>A dans le gène de la carbamoyl phosphate synthetase I est une mutation faux sens qui est associée à une hyperammoniémie chronique (Bezinover *et al.,* 2011 ; Yagi *et al*., 2010). Des défauts dans d'autres enzymes du cycle de l'urée ont également été impliqués (Granel *et al.,* 2011).

Le valproate cause également des carences en carnitine qui sont impliquées dans l'encéphalopathie hyperammoniémique (Chou *et al*., 2008 ; Prins et Meijel, 2011). Il augmente l'ammoniaque et l'acylcarnitine et donc le rapport acylcarnitine/carnitine libre (Perrott *et al.,* 2010 cité dans Nanau et Neuman, 2013). La carnitine est un cofacteur important impliqué dans le propre métabolisme du valproate et l'élimination de l'ammoniaque, la supplémentation en lévocarnitine (L-carnitine) offre des effets bénéfiques chez les patients souffrant de d'encéphalopathie hyperammoniémique induite par le valproate (Perrott *et al.,* 2010 ; Mock *et al.,* 2012 cité dans Nanau et Neuman, 2013). La carence en carnitine est associée à une diminution de la β-oxydation et de l'adénosine triphosphate

(Shan *et al.,* 2010 cité dans Nanau et Neuman, 2013 ; Hamed *et al*., 2009). La carence en carnitine inhibe davantage le cycle de l'urée, secondairement à un manque de molécules précurseurs et d'adénosine triphosphate (LaBuzetta *et al.,* 2010 cité dans Nanau et Neuman, 2013).

Parmi les articles recensés, il n'a pas été possible d'identifier de données pertinentes décrivant une relation dose-réponse pour l'hyperammoniémie.

3.4.1.13 Troubles hormonaux

Les données de la littérature citées dans le chapitre 3.5 identifient des effets sur l'appareil reproducteur et sur des organes hormono-régulés associés à un traitement au valproate. Il **sera fait référence dans ce paragraphe aux modifications hormonales directes corrélées avec une prise de valproate**. Les effets néfastes conséquents à un dérèglement hormonal suite à l'exposition au valproate seront, quant à eux, évoqués dans les hypothèses mécanistiques, des effets sur la reproduction et le développement (§3.5).

De nombreuses études mentionnent l'interaction des médicaments antiépileptiques avec des paramètres biochimiques impliqués dans la régulation du système endocrinien, qu'il s'agisse d'interaction avec des protéines de transport des stéroïdes, *i.e.* les SHBP (Sex Hormone-binding globulin) (Bauer *et al*., 2002), de l'expression des hormones mêmes, ou encore l'expression de leurs récepteurs.

Le valproate se distingue notamment par sa capacité à moduler les sécretions de l'axe hypothalamo-hypohysaire (LH, FSH, TSH) et en conséquence, excerce des effets néfastes sur les fonctionnalités des organes périphériques incluant les gonades et la thyroïde, mais aussi les organes du métabolisme énergétique (foie, pancréas, tissus adipeux) et sur les protéines de transports liant la testostérone et l'oestradiol (SHBG) (Bauer *et al.*, 2002 ; Isojärvi *et al*., 2008).

Sont répertoriés ci-après les effets sur les hormones stéroïdiennes, thyroïdiennes, du métabolisme énergétique et anti-diurétique.

3.4.1.13.1 Hormones stéroïdiennes

Chez l'enfant

Dans une étude comparant une trentaine d'enfants prépubères traités au valproate à des enfants traités par d'autres antiépileptiques ou des enfants témoins, il a été montré que le valproate donné en monothérapie augmente les niveaux d'androstènedione (ADION) - intermédiaire biochimique dans la voie de synthèse de la testostérone - par rapport à des enfants non traités (Rauchenzauner *et al.*, 2010b), confirmant des études précédentes (Rättyä *et al*., 2001 ; Morrell *et al.,* 2003).

Chez l'adulte

Le valproate peut modifier les taux d'hormones sexuelles chez les hommes et les femmes (Verrotti *et al.*, 2011). La méta-analyse de Verrotti *et al*. (2016) répertorie les effets endocriniens du valproate chez l'homme et la femme épileptique. Cette analyse souligne l'action du valproate sur l'axe hypothalamo-hypophysaire avec réduction de la LH, de la FSH et de la prolactine et des effets différents selon le sexe.

Chez l'homme

Les effets du valproate de sodium sur les hormones sexuelles chez l'homme, sont modérés (Verrotti *et al.*, 2011) : niveaux de testostérone normaux, augmentation du sulfate de déshydroépiandrostérone (DHEA-S) (Lossius *et al*., 2007 ; Rättyä *et al.,* 2001). La DHEA-S est un précurseur des androgènes chez les hommes, et son augmentation serait indicative de celle des androgènes. Chez les hommes épileptiques, le traitement au valproate entraîne notamment une baisse de testostérone circulante ainsi qu'une baisse de production des spermatozoïdes (Ocek *et al.*, 2018).

Plus récemment, une méta-analyse (Zhao *et al.*, 2018) effectuée sur six études prospectives (Rättyä *et al.,* 2001 ; Isojärvi *et al*., 2004 ; Røste *et al*., 2005 ; Najafi *et al*., 2012 ; Duncan *et al*., 1999 ; Xiaotian *et al.,* 2013) a comparé les niveaux des hormones LH, FSH, sex hormone binding globulin (SHBG), testostérone, DHEA-S et ADION chez 129 hommes épileptiques (traitement médian à 1 g/j de 3 mois à 2 ans) vs 189 hommes sains. Les niveaux de LH et de testostérone circulants sont significativement plus bas chez les patients traités par valproate tandis que les niveaux de DHEA-S et SHBG sont plus élevés sans atteindre la significativité.

Cette baisse de testostérone induite par le valproate chez l'homme, peut affecter l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique, principalement l'axe des hormones de la reproduction masculine et peut provoquer des effets indésirables tels que perte de libido, impuissance et infertilité (Isojärvi *et al.,* 2005).

Il ressort que des niveaux de testostérone circulante significativement plus faibles sont observés chez les hommes épileptiques traités par du valproate.

Chez la femme

Isojärvi *et al.* ont publié des études décrivant l'impact des médicaments antiépileptiques, en particulier du valproate sur le développement du Sydrome des Ovaires Polykystiques (SOPK). Dans une première étude portant sur 238 femmes épileptiques, 45% des 29 femmes sous valproate souffraient d'irrégularités du cycle (aménorrhée, oligoménorrhée, cycles prolongés, menstruations irrégulières), 60% de ces femmes présentaient une structure ovarienne polykystique et 30% avaient une concentration sérique de testostérone élevée (Isojärvi *et al*., 1993).

Dans une étude évaluant les niveaux de testostérone de 41 filles épileptiques âgées de 8 à 18 ans traitées par valproate, la moyenne de testostérone est supérieure de deux écarts-types à celle du groupe témoin (non traité) chez 38% des filles prépubères, 36% des filles pubères et 57% des filles postpubères atteintes d'épilepsie (Vainionpää *et al.*, 1999).

Chez la femme adulte, le valproate induit également une hyperandrogénie associée à un SOPK et aux troubles de la fertilité qui en découlent. Son action étendue sur les systèmes de cytochrome et de glucuronidation peut entraîner une concentration sérique élevée de testostérone, d'ADION et de DHEA-S. Cela se traduit par un hirsutisme, une obésité abdominale et une hyperinsulinémie (Verrotti *et al.,* 2016).

Cependant, il convient de noter que les témoins de ces études sont sains ou des patientes épileptiques non traitées. Il est donc difficile de faire la différence entre l'effet direct du valproate et celui de l'épilepsie sur la fonction de reproduction. Ceci peut constituer un facteur confondant qui

empêche, chez l'Homme, toute association formelle entre l'exposition au valproate et les modifications des stéroïdes sexuels.

3.4.1.13.2 Hormones thyroïdiennes

De nombreuses études chez les enfants et les adultes ont recherché les effets des traitements à court et à long terme avec les médicaments antiépileptiques sur l'équilibre hormonal thyroïdien.

Les mesures de TSH lors de traitements courts par valproate (3 à 6 mois) et/ou la mesure de la thyroxine (T4) et de triiodothyronine (T3) libres seules (souvent dans les intervalles normaux) peuvent mener à la conclusion de l'absence d'effet sur l'axe thyroïdien (Bou Khalil et Richa, 2011 cité dans Nanau et Neuman, 2013 ; Vainionpää *et al.*, 2004 ; Aggarwal *et al.*, 2011). Une absence d'effet est également rapportée lorque le valproate est utilisé en polythérapie (Tsiropoulos *et al.*, 2009).

On note tout de même une robustesse dans l'apparition des signes d'hypothyroïdie subclinique, chez les enfants traités plus de 6 mois à des doses médianes de 25 mg/kg/j de valproate (Annexe 8). Chez les enfants comme chez les adultes, une hypothyroïdie subclinique est caractérisée par une augmentation de la TSH circulante (dans les intervalles normaux) avec ou sans modification des niveaux de T4 et T3 libres. Une corrélation entre la survenue de l'hypothyroïdie subclinique et la prise de valproate en monothérapie a pu être établie (Sahu *et al.*, 2012 ; cité dans Nanau et Neuman, 2013 ; Aygün e*t al.,* 2012 ; Kim *et al*., 2012 ; Goldberg-Stern *et al*., 2014). Sahu *et al.* ont dissocié les patients traités avec et sans hypothyoïdie subclinique et rapportent que les doses moyennes respectives étaient 20 mg/kg/j et 25 mg/kg/j ($p = 0,061$). Une relation positive entre la durée d'un traitement avec le valproate et l'incidence de l'hypothyroïdie a été observée ($p < 0,04$) (Sahu *et al.*, 2012 cité dans Nanau et Neuman, 2013). Cet effet entre la durée de traitement et l'apparition de l'hypothyroïdie subclinique est un paramètre très fréquemment décrit. Chez les enfants, l'augmentation de TSH est visible à partir de 6 mois (Yilmaz *et al.,* 2014 ; Aggarwal *et al*., 2011), 9 mois (Aygün e*t al.,* 2012) ; voire 12 mois (Kafadar *et al.,* 2015) après le début du traitement. La réversibilité des effets après arrêt du traitement est différente si on considère les enfants ou les adultes. Alors que le dysfonctionnement thyroïdien peut persister pour 19,6% des enfants (3-14 ans) (Aygün e*t al.,* 2012), ou chez les jeunes femmes (8 à 18 ans) après l'arrêt du traitement au valproate (Vainionpää *et al.*, 2004), l'hypothyroïdie subclinique s'est avérée réversible chez les hommes et les femmes à l'arrêt de la monothérapie au valproate (Lossius *et al.*, 2009) ou lorsque cet antiépileptique faisait partie d'une polythérapie (Tsiropoulos *et al.*, 2009).

Ces résultats pris ensemble suggèrent donc que le traitement au valproate de sodium augmente la fréquence de l'hypothyroïdie subclinique chez les patients épileptiques.

3.4.1.13.3 Hormones du métabolisme énergétique

Des études prospectives ont pu montrer que les effets métaboliques majoritaires associés au valproate sont l'hyperinsulinémie (et insulino résistance), l'hyperleptinémie (et leptinorésistance) et la dyslipidémie (Belcastro *et al.,* 2013).

L'étude prospective menée par Sidhu *et al.* (2017) relie significativement l'hypoadiponectinémie induite par le valproate à une insulinorésistance. Dans le même sens, une augmentation des niveaux d'acides gras à longue chaîne, et une hyperinsulinémie couplée à une insulinorésistance et/ou une

hyperleptinémie couplée à une résistance à la leptine, ont été observées chez des enfants présentant un gain de poids résultant du traitement au valproate (Verrotti *et al.*, 2009).

Une augmentation des valeurs sériques de la leptine, de l'adiponectine, de la leptine/adiponectine a éte corrélée à la prise de valproate (Qiang *et al.*, 2017). Des biais confondants des effets liés à l'obésité ou à l'épilepsie peuvent parfois limiter l'interprétation. L'étude de Chang *et al.* (2010b cité dans Nanau et Neuman, 2013) sur des patients bipolaires traités par valproate montre les mêmes signes de troubles liés au métabolisme énergétique : hyperinsulinémie, hypertriglycéridémie, hypoglycémie à jeun, baisse du cholestérol LDL. L'étude de Çiçek *et al.* menée chez les enfants épileptiques recevant une monothérapie par le topiramate ou le valproate, montre une résistance à l'insuline et une augmentation des taux de leptine et de neuropeptide Y dans le groupe traité par le valproate (Çiçek *et al.*, 2018). Une étude transversale, visant à évaluer les paramètres du syndrome métabolique chez des enfants épileptiques indiens soumis à une monothérapie par le valproate ou la phénytoïne, montre des taux de triglycérides sériques moyens (96,9 mg/dL vs 77,6 mg/dL ; $p < 0,001$) et des niveaux de cholestérol total (148,3 mg/dL vs 132,8 mg/dL ; $p = 0,002$) significativement plus élevés comparativement aux enfants sous phénytoïne (Dhir *et al.*, 2015). Néanmoins, aucune augmentation significative du taux de triglycérides sériques, du taux de cholestérol sérique total ou de la glycémie à jeun n'a pu être mise en évidence chez des enfants (4,8 ± 0,8 ans) traités par le valproate pour une durée moyenne de 3,1 ans (Grosso *et al.*, 2009 cité dans Nanau et Neuman, 2013

Bien que certains médicaments utilisés dans le traitement de l'épilepsie aient une incidence sur le poids corporel, les facteurs hormonaux responsables n'ont pas été suffisamment décrits. Les effets pondéraux associés au valproate chez l'Homme ne peuvent être certains étant donné les nombreux paramètres pouvant également faire varier les hormones liées au métabolisme (obésité, épilepsie).

3.4.1.13.4 Hormone antidiurétique

Une revue d'articles entre 1966 et 2015 menée par Lu et Wang (2017) montre que le valproate peut causer chez l'adulte une hyponatrémie (taux de sodium sérique <135 mmol/L) symptomatique grave ou syndrome de sécrétion inappropriée d'hormones antidiurétiques (hormone antidiurétique arginine vasopressine libérée malgré une hypoosmolarité plasmatique), caractérisée par une hyponatrémie euvolémique, associée à des concentrations en sodium urinaire > 20 mmol/L et une hyperosmolarité urinaire (Beers *et al.*, 2010 ; Bève *et al.*, 2010 cités dans Nanau et Neuman, 2013).

Une étude prospective chez des enfants de 5 à 12 ans nouvellement diagnostiqués pour l'épilepsie montre que l'énurésie secondaire est un événement indésirable fréquent associé à l'utilisation du valproate chez les enfants. Elle n'est généralement pas spontanément rapportée et est réversible dans la plupart des cas. Les données obtenues à partir d'une analyse multivariée indiquent que l'âge était le seul facteur significatif pour prédire le développement de l'énurésie. L'énurésie a cessé chez tous les enfants après l'arrêt de l'utilisation du valproate et chez 10 enfants sur 11 toujours sous traitement (Yamak *et al.*, 2015).

3.4.1.13.5 Conclusion sur les effets hormonaux

Le valproate peut interférer avec le système endocrinien à plusieurs niveaux, notamment celui de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Des effets directs sur les concentrations sériques tels qu'une augmentation de la testostérone (enfants et femme), une augmentation de la TSH

(enfants) et une augmentation de la leptine et de l'insuline ont été rapportés. De telles modifications sont connues pour avoir des conséquences pathologiques (troubles neuronaux et des désordres métaboliques) bien qu'aucune causalité formelle n'ait été mise en évidence dans la littérature avec le valproate.

Parmi les articles recensés, il n'a pas été possible d'identifier de données pertinentes décrivant une relation dose-réponse pour les effets hormonaux.

3.4.1.14 Toxicité cutanée

Le **syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse**, ou DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms), est une réaction indésirable rare à certains médicaments dont le valproate (Mockenhaupt, 2012) et idiosyncrasique de type B, dont le développement est indépendant de la dose, du temps et de la fréquence d'utilisation du médicament. Les symptômes d'un DRESS incluent de la fièvre, des éruptions cutanées, des atteintes des organes internes (hépatite, néphrite, myocardite, myosite, etc.) et des anomalies hématologiques (éosinophilie ou lymphocytes atypiques) (Cacoub *et al.*, 2011).

Une combinaison de composantes métaboliques et immunologiques serait impliquée dans la pathogenèse du DRESS. Les patients atteints du DRESS seraient porteurs de défauts des voies de détoxication du médicament entraînant des excès de métabolites réactifs capables de se lier à des macromolécules cellulaires telles que les protéines, créant ainsi des adduits covalents capables d'agir comme stimuli antigéniques pour le système immunitaire (Neuman *et al.*, 2000).

De nombreuses publications rapportent des cas de DRESS avec des manifestations cutanées et/ou hépatiques chez des patients sous antiépileptiques dont le valproate (Conilleau *et al.*, 1999 ; Neuman *et al.*, 2000 ; Fujino *et al*., 2002 ; Aihara *et al*., 2003 ; Bin-Nakhi *et al.,* 2003 ; Rahman *et al.*, 2005 ; Chang *et al.,* 2006 ; Krivoy *et al.*, 2006 ; Yun *et al.*, 2006 ; Ben Salem *et al.*, 2007 ; Mansur, 2008 ; Dreesman *et al.,* 2010 ; Teraki *et al*., 2010 ; Albayrak *et al.*, 2012 ; Calligaris *et al.,* 2009 cité dans Pritchett *et al.*, 2012) mais très peu d'études rapportent des cas de DRESS sous valproate comme seul antiépileptique (Albayrak *et al.*, 2012 ; van Zoelen, 2012 ; Wu *et al.*, 2017).

Plusieurs cas cliniques sévères de **syndrome de Stevens-Johnson (SJS)** et **de nécrolyse épidermique toxique (TEN)** ont été identifiés suite au traitement par le valproate (Kamper *et al.*, 1991 ; Knowles *et al.,* 1999 ; Assier *et al.*, 1995 ; Arévalo-Lorido *et al.*, 2003 ; Halevy et Grossman, 2008 ; Mockenhaupt *et al.,* 2008 ; Ertam *et al.*, 2009 ; Guevara *et al.*, 2010 ; Kamada *et al.*, 2010 cités dans Nanau et Neuman, 2013 ; Neuman *et al.*, 2000 ; Krivoy *et al.*, 2006 ; Neuman *et al.*, 2007 ; Nanau et Neuman, 2010 ; Pritchett *et al.*, 2012 ; Roujeau *et al.*, 1995 ; Kocak *et al.*, 2007). Le SJS et la TEN sont des effets indésirables cutanés rares avec une incidence faible mais pouvant être mortels.

Rashid *et al*. ont réalisé une revue de la littérature sur le SJS incluant les études descriptives portant sur tous les patients atteints de ce syndrome et utilisant du valproate seul ou associé à tout autre médicament antiépileptique (19 études dont 17 rapports de cas et deux séries de 98 cas). Sur 21 patients atteints et exposés au valproate à des doses entre 100 et 1000 mg/j, seuls 7 cas étaient associés au valproate en monothérapie. Le temps d'exposition est un facteur de gravité de la maladie. Pour le valproate, la durée d'exposition moyenne était de 22 mois (Rashid *et al*., 2019).

Dans une analyse regroupant les données issues de deux études cas-témoins internationales (SCAR = Severe cutaneous adverse reaction et EuroSCAR) (80 cas, 2016 témoins), Levi *et al*. ont mis en évidence une association entre le SJS et le TEN et l'administration de valproate et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens chez des enfants de moins de 15 ans (Levi *et al.*, 2009 cité dans Nanau et Neuman, 2013). Dans une étude cas-témoins regroupant des données des réseaux de surveillance de France, d'Allemagne, d'Italie et du Portugal, l'utilisation de médicaments chez 342 personnes hospitalisées en raison d'une TEN/SJS avant l'apparition de la maladie à 1579 patients hospitalisés pour d'autres raisons (témoins). 73 des 352 cas de SJS/TEN (21%) et 28 des 1579 témoins (2%) ont déclaré avoir pris des antiépileptiques, dont 13 cas du valproate (Rzany *et al.*, 1999). Le risque était significativement plus élevé pour des traitements inférieurs à 8 semaines (non significatif pour des traitements de plus de 8 semaines). Le risque relatif (RR) univarié de SJS/TEN était de 24 ($IC_{95\%}$ = 5,9-infini) pour une utilisation de valproate de 8 semaines maximum et de 7 ($IC_{95\%}$ = 2,4-21,0 ; RR multivarié = 2,0 ; $IC_{95\%}$ = 0,3-15,0) pour une utilisation de plus de 8 semaines. Cependant, tous les cas ont impliqué l'utilisation concomitante d'autres médicaments associés, ne permettant pas de connaître la part attribuable au valproate (Rzany *et al*., 1999 ; Roujeau *et al*., 1995).

Par ailleurs, il est généralement rapporté que le risque de SJS est faible chez les nouveaux utilisateurs de valproate (Tennis et Stern, 1997 ; Mockenhaupt *et al.*, 2005 cités dans Nanau et Neuman, 2013).

Des symptômes cutanés ont été rapportés en l'absence de manifestation hépatique, telles que des manifestations psoriasiformes graves avec perte de cheveux (Roy et Goel, 2009 cité dans Nanau et Neuman, 2013).

Plusieurs cas de vascularite cutanée (macules érythémateuses et éruptions cutanées purpuriques, respectivement) ont été observés chez des patients traités au valproate et présentant des antécédents de réactions cutanées (SJS, érythème polymorphe, exanthème) à d'autres médicaments (phénytoïne, carbamazépine, lamotrigine, *etc*.) (Kamper *et al.*, 1991 ; Lasić *et al.*, 2012 cités dans Nanau et Neuman, 2013).

Parmi les articles recensés, il n'a pas été possible d'identifier de données pertinentes décrivant une relation dose-réponse pour les effets cutanés.

3.4.1.15 Syndrome de Reye

Le syndrome de Reye, souvent mortel, est généralement associé à une infection virale et est caractérisé par une forte fièvre, une hyperammoniémie, une hépatotoxicité grave, des vomissements, des convulsions, une hypoglycémie, une hyperbilirubinémie, des troubles de la coagulation et une léthargie évoluant vers l'encéphalopathie et le coma (Reye *et al.*, 1963 ; Sugimoto *et al.*, 1983 ; Trost et Lemasters, 1996 ; Finsterer *et al.*, 2010 ; Zimmerman et Ishak, 1996 cités dans Nanau et Neuman, 2013).

Plusieurs rapports de cas d'accidents mortels de syndrome de type Reye sont décrits chez des patients pédiatriques traités par le valproate (Gerber *et al.*, 1979 ; Young *et al.*, 1980 ; Böhles *et al.*, 1982 ; Sugimoto *et al.*, 1983 ; Murphy *et al.*, 1985 cités dans Nanau et Neuman, 2013). Les signes les plus communs du syndrome de Reye sont l'hyperammoniémie et des taux élevés d'enzymes

hépatiques (principalement ASAT et ALAT) observés dans 5 cas (Sugimoto *et al.*, 1983 ; Trost et Lemasters, 1996 ; Gerber *et al.*, 1979 ; Young *et al.*, 1980 ; Böhles *et al.*, 1982 cités dans Nanau et Neuman, 2013). D'autres manifestations comprennent une acidose (Sugimoto *et al.*, 1983 ; Gerber *et al.*, 1979 ; Young *et al.*, 1980 cités dans Nanau et Neuman, 2013), des effets pulmonaires (Gerber *et al.*, 1979 cité dans Nanau et Neuman, 2013) et un ictère (Young *et al.*, 1980 cité dans Nanau et Neuman, 2013).

Il n'a pas été signalé récemment de cas de syndrome de Reye associé au valproate, bien que l'hyperammoniémie, l'encéphalopathie et l'hépatotoxicité continuent d'être des effets indésirables importants de ce médicament. Cela peut refléter l'amélioration des techniques de diagnostic qui permettent aux médecins de traiter les symptômes avant qu'ils n'évoluent en syndrome de Reye fatal.

Le syndrome de Reye peut être expliqué par la carence en carnitine et par l'inhibition de la carbamoyl phosphate synthétase, avec une altération de la conversion de l'ammoniaque en urée (Raja et Azzoni 2002 ; Young *et al.*, 1980 ; Murphy *et al.*, 1985 cités dans Nanau et Neuman, 2013). Le syndrome de Reye peut également être lié à la toxicité mitochondriale, par le biais du mécanisme d'ouverture du pore de perméabilité mitochondrial conduisant à la libération de cytochrome C et à l'activation de la caspase 3 (Finsterer et Segall, 2010 cité dans Nanau et Neuman, 2013).

Parmi les articles recensés, il n'a pas été possible d'identifier de données pertinentes décrivant une relation dose-réponse pour le syndrome de Reye.

3.4.1.16 Troubles musculaires

L'ophtalmoplégie externe progressive chronique est un trouble mitochondrial caractérisé par une paralysie progressive lente des muscles extra-oculaires. Cette atteinte a été décrite chez plusieurs patients traités avec du valproate. Cette atteinte a été corrélée avec d'autres symptômes décrits précédemment et résultant d'une atteinte mitochondriale, comme l'apparition de fibres musculaires striées, des mutations de la POLG (ADN polymérase gamma), des délétions multiples et de l'épuisement de l'ADN mitochondrial (Krähenbühl *et al.*, 2000 ; Saneto *et al*., 2010 ; Tzoulis *et al.,* 2009 ; van Goethem *et al.,* 2003 cité dans Nanau et Neuman, 2013).

Parmi les articles recensés, il n'a pas été possible d'identifier de données pertinentes décrivant une relation dose-réponse pour les effets musculaires.

3.4.1.17 Effets ototoxiques

Quelques rapports de cas mentionnent une ototoxicité liée au traitement par valproate (Armon *et al.,* 1990 et 1991 cités dans Campbell *et al.,* 1996 ; Hori *et al.,* 2003 ; Yeap *et al*., 2014). Armon *et al.* ont rapporté des cas de perte auditive (basses et hautes fréquences) après 1 mois de traitement au valproate (200-300 µg/mL) chez deux personnes souffrant de presbyacousie. L'arrêt du traitement a entraîné une amélioration de l'audition (Armon *et al.,* 1990 cité ans Campbell *et al.,* 1996). Dans une seconde étude chez 38 patients sous valproate, 42% présentaient une perte d'audition réversible à l'arrêt du traitement (Armon *et al.,* 1991 cité dans Campbell *et al.,* 1996). Hori *et al.* ont également rapporté une perte auditive neurosensorielle (500-4000-Hz) après 2 mois de traitement au valproate chez deux patients épileptiques (9 ans : 100 mg/j # 21 µg/dL ; 20 ans : 400 mg/j puis 800 mg/j) présentant un déficit auditif préexistant. Cette perte auditive a été réversible dans un délai de 2 mois après l'arrêt du traitement. Yeap *et al.* ont également signalé une perte auditive

neurosensorielle chez des patients épileptiques traités par valproate (400 mg deux fois/j) et lévétiracetam, altération réversible dans les 3 heures après administration et à l'arrêt du valproate. Au contraire, Campbell *et al.* (1996) n'ont pas mis en évidence de différence significative des seuils auditifs avant et après administration de valproate chez des patients épileptiques en mono ou polythérapie (dose moyenne de valproate : 18,1 ± 7,3 mg/kg ; niveau moyen de valproate de 62,3 ± 50,5 µg/mL). De même, Incecik *et al*. (2007) n'ont pas mis en évidence de différence de seuils d'audition pour des fréquences entre 125 et 16 000 Hz parmi les 21 patients épileptiques et traités par valproate pendant au moins 6 mois (concentrations sanguines : 72,81 ± 15,77 mg/mL ; dosage de valproate : 26,57 ± 6,88 mL/kg) et les 21 témoins. Aucune relation n'a pas pu être établie entre la durée du traitement, le dosage du médicament, le taux de médicament dans le sang, l'âge et le sexe des patients et les signes auditifs.

Bien que le mécanisme de la perte auditive associée au valproate ne soit pas exactement connu, les défauts de la conductance électromagnétique du son au niveau des cellules ciliées de la cochlée ou de la conductance des impulsions nerveuses pourraient être responsables de cet effet ototoxique (Hamed *et al.,* 2017b).

Parmi les articles recensés, principalement des rapports de cas à des doses thérapeutiques, il n'a pas été possible d'identifier de donnée fiable décrivant une relation dose-réponse pour les effets ototoxiques du valproate. Ces effets semblent réversibles à l'arrêt du traitement.

3.4.2 Données chez l'animal

Des études de toxicité à doses répétées par voie orale ont été effectuées chez différents modèles animaux (
Annexe 9) :

- le VPS : 2 études chez le rat (90 jours et 180 jours), 1 étude chez la souris (12 jours, 160 jours et 325 jours), 3 études chez le lapin à 90, 150 et 180 jours et une étude chez le cochon d'inde (120 jours),
- le VPA : 4 études par l'alimentation chez le rat (35 jours, 6 et 18 mois), 2 études par administration par capsules chez le chien Beagle (180 jours et 365 jours) et une étude chez le babouin (28 jours) (Anonyme, Étude industrielle, 1999 ; ECHA site disséminé).

Ces études ont mis en évidence des effets similaires du valproate entre les espèces avec notamment une diminution du poids ou de la prise de poids corporel des animaux ainsi que de la consommation hydrique dans de nombreuses espèces.

Aux doses les plus élevées, différentes études montrent des signes de neurotoxicité attestée par des troubles neurocomportementaux (indiqués parfois dès la première administration), une sédation, une perte d'équilibre, de l'hypothermie, des tremblements allant jusqu'à l'asthénie et l'ataxie. Une mortalité élevée est également montrée aux doses les plus fortes chez les rats, souris, lapins et babouins. Chez plusieurs espèces, de nombreuses mentions font état d'une atrophie de différents tissus (thyroïde, follicules spléniques, atrophie jusqu'à une dégénérescence testiculaire chez le Beagle, cerveau) (Anonyme, Étude industrielle, 1999 ; ECHA site disséminé). Des diminutions des taux de protéines sériques, glucose, sodium et une augmentation des concentrations en azote uréique sanguin et azote non protéique pouvant témoigner d'un effet sur le métabolisme sont montrées. Des troubles sur les hémogrammes sont également notés. Plusieurs études relatent

également une augmentation du poids du foie et reins sans lésion hépatique (babouins et rats) (Anonyme, Étude industrielle, 1999).

Les études de toxicité subaiguë à chronique réalisées par voie orale chez ces différentes espèces animales ont mis en évidence des NOAEL de 50 mg/kg/j chez la souris, 90 mg/kg/j chez le chien, 152 mg/kg/j chez le rat et 360 mg/kg/j chez le lapin.

3.5 Effets sur la reproduction et le développement

3.5.1 Effets sur la fertilité

3.5.1.1 Données chez l'Homme

- **Effets sur la fertilité masculine**

Plusieurs études sur la fertilité masculine sont répertoriées (Annexe 10).

Chez des patients masculins adultes traités par du valproate, les données publiées tendent à évoquer une altération potentielle de la qualité spermatique (Hamed *et al.*, 2015 ; Xiaotian *et al.*, 2013). L'étude d'Hamed *et al.* a mis en évidence des effets statistiquement significatifs sur certains paramètres spermatiques (réduction de la mobilité spermatique et du nombre de spermatozoïdes, augmentation de spermatozoïdes anormaux et diminution du volume des testicules) sans qu'un impact sur la fertilité masculine ne puisse être établi.

Un traitement chronique par le valproate n'entraîne pas, en l'état actuel des connaissances, d'effet indésirable endocrinien ou métabolique significatif chez les enfants et les adolescents de sexe masculin atteints d'épilepsie (Goldberg-Stern *et al.*, 2015).

- **Effets sur la fertilité féminine**

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est connu comme un facteur de risque de troubles métaboliques comme la résistance à l'insuline, le diabète, l'hypertension, la dyslipidémie et les maladies cardiovasculaires (Bilo et Meo, 2008 cité dans Nanau et Neuman, 2013). Il est à noter que l'incidence du SOPK est plus élevée chez les personnes épileptiques par rapport aux patients bipolaires exposés au valproate, ce qui indique le rôle de la maladie épileptique dans le dysfonctionnement neuroendocrinien observé sous valproate (Bilo et Meo, 2008 cité dans Nanau et Neuman, 2013).

Une méta-analyse révèle une association entre la dose de valproate et une augmentation de l'incidence du SOPK caractérisée par une oligo-ovulation (Hu *et al.*, 2011). Le valproate apparaît aussi comme facteur de risque du SOPK ($p = 0,011$) et de troubles du cycle (irrégularité) ($p = 0,009$) dans un petit échantillon de femmes épileptiques exposées à ce traitement pendant au moins 2 ans. Cependant, il n'y a pas eu d'augmentation significative, liée à la dose ou à la durée, du risque d'apparition de SOPK ou de troubles du cycle menstruel (Gorkemli *et al.*, 2009 cité dans Nanau et Neuman, 2013).

Une étude menée chez les femmes indiennes atteintes d'épilepsie débutant une monothérapie par valproate révèle une augmentation significative de la testostérone au bout du 6e mois ($p = 0,03$), et du 12e mois ($p = 0,01$) de traitement avec un hirsutisme ($p = 0,06$), des perturbations menstruelles ($p = 0,02$) et un SOPK ($p = 0,001$). Le pourcentage de patientes obèses est passé de 32% avant

traitement par le valproate à 47% après traitement au valproate (p = 0,03) et un lien positif significatif existait entre l'obésité (IMC > 25) et les perturbations menstruelles (p = 0,006), le taux sérique de testostérone (p = 0,02), le SOPK (p = 0,03) et la résistance à l'insuline (HOMA-IR > 2,5) (p = 0,03). La substitution du valproate par la lamotrigine entraîne une réduction significative du taux moyen de testostérone (p = 0,005) et du poids corporel moyen au bout du 6e mois (p = 0,01). En conclusion, le traitement au valproate à long terme chez les femmes indiennes atteintes d'épilepsie était associé à l'apparition de troubles menstruels, à une altération hormonale et à une augmentation du risque de SOPK (Sidhu *et al.*, 2018).

Dans le même sens, une autre étude menée chez les femmes atteintes de troubles bipolaires souligne la relation entre un traitement au valproate et des anomalies endocriniennes de la reproduction, dont des SOPK (OR = 6,74 ; $IC_{95\%}$ = 1,66-27,32 ; p = 0,008), des troubles menstruels (OR = 1,81 ; $IC_{95\%}$ = 1,02-3,23 ; p = 0,04) et des hyperandrogénies (OR= 2,02 ; $IC_{95\%}$ = 1,1-3,65 ; p = 0,02). Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes traités et non traités par le valproate (OR = 1,37 ; $IC_{95\%}$ = 0,71-2,66 ; p = 0,35). Les niveaux de testostérone total et libre dans le groupe traité par le valproate étaient plus élevés que dans le groupe non traité par valproate (MD (mean difference) = 0,12 ; $IC_{95\%}$ = 0,05-0,19 ; p = 0,00 ; MD = 0,14 ; $IC_{95\%}$ = 0,07-0,21 ; p = 0,00 respectivement). Dans cette étude le valproate a été associé aux niveaux élevés de testostérone et d'hyperandrogénisme chez les femmes atteintes de troubles bipolaires (Zhang *et al.*, 2016).

Sur 200 patientes bipolaires incluses dans l'étude de Qadri *et al*. (2018), 45% (n = 90) ont signalé des troubles menstruels tandis que 27% (n = 54) avaient des ovaires polykystiques à l'échographie. 19,2% des patientes chez lesquelles un SOPK avait été diagnostiqué présentaient des antécédents de traitement par valproate, tandis que 27,90% des patientes n'avaient aucun antécédent (p = 0,15).

Dans une étude prospective incluant 190 femmes (18 à 45 ans) traitées par du valproate pour une épilepsie ou des troubles bipolaires, Viswanathan *et al.* ont montré que 52 femmes (27,4%) présentaient des troubles menstruels, parmi lesquels l'oligoménorrhée était l'effet le plus fréquent (55,8%). Une incidence significativement plus élevée du SOPK a été observée chez les patientes sous valproate par rapport à la population de référence (p = 0,05) et les patients sous d'autres antiépileptiques (p = 0,02). Il n'y avait cependant pas de différence significative dans la survenue du SOPK entre les patientes sous valproate et les femmes épileptiques non traitées (Viswanathan *et al.*, 2016).

Les effets du valproate sur des paramètres liés à la reproduction (âge de la puberté, augmentation des niveaux de testostérone et diminution de ceux des œstrogènes chez les adolescentes traitées) sont mis en évidence à doses thérapeutiques (Nalin *et al.,* 1988 ; Cook *et al.*, 1992 ; Vainionpää *et al.*, 1999 ; de Vries *et al.*, 2007 ; El-Khayat *et al.*, 2004 ; Rauchenzauner *et al.*, 2010b).

Les études épidémiologiques s'intéressant à l'exposition au valproate et les effets sur la fertilité féminine sont synthétisées en Annexe 11.

Parmi les articles recensés, il n'a pas été possible d'identifier de données pertinentes décrivant une relation dose-réponse pour les effets sur la fertilité.

3.5.1.2 Données chez l'animal

Deux études de reproduction (effets sur la fertilité des deux sexes et effets péri- et postnataux) avec exposition par voie orale sont disponibles dans le rapport non publié (Anonyme, étude industrielle, 1999) (Annexe 12).

Une première étude a été conduite chez des rats CD (Sprague Dawley) des deux sexes exposés à 0, 65, 150 ou 350 mg/kg/j de VPA administré par gavage (60 j avant la période d'accouplement pour les mâles et du 14e j avant l'accouplement jusqu'au 21e j post-partum pour les femelles). Cette étude montre des effets chez les femelles traitées consistant en un retard à la mise bas, une diminution du nombre de sites d'implantation aux deux doses les plus élevées, une réduction du nombre de petits par portée et une augmentation de la mortalité périnatale à la dose la plus élevée (aucun survivant à J4 à la plus forte dose). Dans cette première étude, aucun effet spécifique relatif au traitement des mâles n'est rapporté. Néanmoins, comme indiqué plus haut, les études subchroniques et chroniques par voie orale réalisées chez le rat et le chien montraient des effets testiculaires. Ces effets potentiels sur la fertilité mâle font également l'objet de publications plus récentes. Dans une étude par voie orale (gavage) sur des rats Wistar mâles aux doses de 200 et 400 mg/kg/j pendant 60 jours, une diminution du nombre de spermatozoïdes et de la motilité spermatique, ainsi qu'une augmentation du nombre de spermatozoïdes anormaux, ont été observées. Seule la motilité spermatique est considérée comme totalement réversible 10 semaines après cessation du traitement (Bairy *et al.*, 2010).

Une deuxième étude de reproduction sur rats Long Evans est rapportée dans une étude industrielle (1999). Elle a été conduite pour clarifier les effets uniquement consécutifs au traitement des femelles, en particulier ceux relatifs à la survie et au développement des jeunes. Cette étude utilisant la méthode d'échange de portées entre des mères traitées et non traitées (groupe témoin) (adoption croisée) a été effectuée avec la même gamme de doses administrées par gavage du 14e jour avant l'accouplement jusqu'au 21e jour post-partum (sevrage). Le nombre de rates gestantes était fortement réduit à la dose de 350 mg/kg en comparaison au groupe témoin. Chez les portées échangées, la survie pré-, péri- et postnatale de la descendance F1 exposée *in utero* a été altérée à la plus forte dose mais de manière moins marquée que dans les portées non échangées. Cela confirme les effets prénataux de l'exposition au valproate observés dans la première étude. Aucun dosage dans le lait maternel n'a été réalisé. En revanche, si l'on émet l'hypothèse que le valproate se retrouve dans le lait maternel, la mortalité de la descendance F1 se poursuivant après J4 (remplacement complet du colostrum par le lait maternel) dans les groupes non échangés et la croissance des survivants jusqu'au sevrage étant altérée, on ne peut totalement exclure des effets postnatals également dus au passage de valproate dans le lait maternel.

Chez le rat, une atrophie testiculaire a été observée à partir de 540 mg/kg/j de VPS (3 mois). Des lésions similaires ont été rapportées chez les chiens Beagle exposés au VPA mais à des doses moins élevées (≥ 150 mg/kg/j pendant 6 mois, ≥ 250 mg/kg/j pendant 12 mois) (cf. §3.4.2 ; Anonyme, étude industrielle, 1999). Cependant, des études sur la reproduction de segment I chez le rat mâle n'ont montré aucun effet fonctionnel sur la fertilité à des doses allant jusqu'à 350 mg/kg/j.

- **Hormones stéroïdiennes**

Snyder et Badura (1998) ont exposé *via* l'eau de boisson des souris DBA/2J à 0 et 17 mg/kg/j de valproate (dose augmentée pendant l'expérimentation) afin d'étudier la zone préoptique médiane de l'hypothalamus après 4, 7, 10, 14 ou 18 jours d'un traitement immunocytochimique par l'hormone productrice de gonadotrophine (GnRH). Des différences significatives ont été observées dans la proportion de neurones bipolaires et unipolaires dans cette zone. Le valproate peut ralentir la maturation pubertaire en altérant les systèmes neurochimiques qui jouent normalement un rôle important dans la maturation temporelle du générateur d'impulsions GnRH.

Chez l'animal, quatre études montrent un effet du traitement chronique pendant la période prépubère-pubère sur la structure du corps caverneux du pénis chez le rat (300 mg/kg/j) (Kutlu *et al.,* 2012), la morphologie des neurones GnRH (17 mg/kg/j) (Illig *et al.,* 2000 ; Snyder et Badura, 1998) ou encore les poids des testicules et de l'utérus et la spermatogenèse (17-20 mg/kg/j) (Snyder et Badura, 1995) chez la souris.

Chez des rats Long-Evans exposés à 0 ou 200 mg/kg/j de VPS de PND4 à PND10, Filgeiras *et al*. ont recherché si l'exposition au VPS au cours d'une période de croissance cérébrale nuit à l'apprentissage spatial des rats juvéniles. À PND23 et PND30, la performance du labyrinthe aquatique de Morris (Morris water maze performance) a été évaluée pendant 6 jours consécutifs. Chez les rats qui ont commencé leurs tests à PND23, l'exposition au VPS a altéré la vitesse de nage et la performance d'apprentissage et de mémoire. Aucune différence n'a été observée entre le VPS et les animaux témoins testés de PND30 à 35. Ces résultats suggèrent que les déficits neurocomportementaux causés par l'exposition au valproate pendant la poussée de croissance du cerveau sont transitoires (Filgueiras *et al*., 2013).

Enfin, une étude *in vitro* sur des cellules de follicule ovarien porcin prélevées sur des animaux prépubères montre des effets du VPS sur la sécrétion basale de la testostérone stimulée par la LH et de l'œstradiol stimulée par la FSH (Taubøll *et al*., 2006).

3.5.1.3 Mécanismes d'action

Plusieurs hypothèses ont été émises relatives aux mécanismes d'actions impliqués dans l'impact du valproate sur la fertilité mâle chez l'animal. Il pourrait s'agir soit d'atteintes directes des cellules germinales (spermatozoïdes), soit d'atteintes liées à un impact hormonal, qui :

- modifieraient la fonction de la membrane spermatique par un mécanisme de stress oxydatif,
- pourraient altérer la motilité spermatique directement *via* ses mécanismes d'action pharmacologiques (inhibition/blocage des canaux sodiques et calciques) (Shukla *et al.*, 2012),
- augmenteraient le taux de GABA au niveau du SNC et diminueraient la pulsatilité de la GnRH (Snyder et Badura, 1998),
- pourraient également induire une augmentation des taux d'androgènes et une diminution de LH *via* un mécanisme de feedback,
- pourraient résulter d'un effet gonadique direct (Røste *et al.*, 2002). Cette dernière hypothèse vaudrait également pour les modifications observées chez la femelle.

Il semble que l'ensemble des changements soient réversibles chez le rongeur à l'arrêt du traitement.

Concernant la fertilité femelle, l'étude de Snyder et Badura (1995) a montré qu'un traitement de 4 semaines, mais pas de 2 ou 6 semaines, dans l'eau de boisson entraînait une réduction de la densité des follicules atritiques et une diminution du nombre de corps jaunes sans aucune différence dans les taux de FSH et de prolactine. Les auteurs avancent néanmoins l'hypothèse d'un effet délétère transitoire sur la maturation de la fonction de reproduction femelle.

Les travaux de Røste *et al.* (2002) mettent en évidence chez le rat femelle, traité à 200 ou 300 mg/kg pendant 90 jours une élévation significative du ratio testostérone/œstradiol et un taux de LH diminué. Chez le rat mâle, traité à 200 ou 400 mg/kg pendant 90 jours, les mêmes auteurs ont observé une augmentation des concentrations en LH et FSH sans modification du taux de testostérone. Ces modifications étaient observées à des expositions systémiques en valproate comprises dans la fourchette thérapeutique 4 à 6 h après la dernière administration. Les auteurs concluent à un effet direct sur les gonades dans les deux sexes. Chez la femelle la chute du taux d'œstradiol en absence de modification du taux de testostérone, les modifications gonadotropiques et les altérations morphologiques et l'augmentation du nombre de kystes folliculaires étayent l'hypothèse d'un effet direct gonadique. Les changements vus chez le rat mâle suggèrent également cet effet gonadique. L'absence ou la présence discrète des taux de testostérone, l'augmentation des taux de FSH et LH et les modifications morphologiques vont dans le sens d'un effet périphérique.

Considérant l'ensemble de ces données sur la maturation pubertaire, il est donc possible que le valproate affecte la mise en place des processus hypothalamiques, hypophysaires et/ou gonadiques nécessaires à la maturation de l'axe gonadotrope pendant la période de puberté. Ceci est validé cliniquement chez l'Homme en termes d'observations de troubles de l'axe hypothalamo-hypophysaire à partir de la période prépubère et pubère. La réversibilité des effets n'a pas été étudiée. Il n'est aujourd'hui pas possible d'identifier de dose en-dessous de laquelle le SOPK et les troubles hypothalamo-hypophysaires sont observés (Hu *et al.,* 2011 ; Zhang *et al.*, 2016).

3.5.2 Effets sur le développement

Les rapports d'évaluation du PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) de 2014 et 2018 font état de malformations congénitales majeures et de troubles du neurodéveloppement chez les enfants de mères exposées en cours de grossesse (EMA, 2014 et 2018).

3.5.2.1 Malformations congénitales

3.5.2.1.1 Données chez l'Homme

L'exposition *in utero* au valproate et sa possible association avec un risque de malformations congénitales a été suspectée dès les années 1980 (Alexander, 1979 ; Brown *et al.* 1980 ; Robert, 1983) et s'est confirmée dans les études de cohortes qui ont suivi (Lindhout *et al.* 1992 ; Vajda *et al.*, 2004 ; Artama *et al.,* 2005).

Les médicaments contenant du valproate sont associés à un risque global de malformations congénitales et de certaines malformations congénitales spécifiques plus élevé que les autres médicaments antiépileptiques (Wyszynski *et al.,* 2005 ; Weston *et al.*, 2016 ; Meador *et al.*, 2008 ; Veroniki *et al*., 2017). Vajda *et al*. ont mis en évidence des malformations dès 200 mg/j (anencéphalie) et 400 mg/j en monothérapie (plagiocéphalie) (Vajda *et al.,* 2019b). Selon la méta-analyse de Weston *et al*. (31 études), les enfants exposés *in utero* au valproate ont un risque de

malformation congénitale majeure (MCM) plus important que les enfants nés de mères non épileptiques (n = 467 vs 1 936 ; RR = 5,69, $IC_{95\%}$ = 3,33-9,73) et de mères épileptiques non traitées (n = 1 923 vs 1 259 ; RR = 3,13, $IC_{95\%}$ = 2,16-4,54) (Weston *et al.,* 2016). Dans leur méta-analyse (75 études de cohorte, 2 études cas-témoins et 1 essai clinique), Veroniki *et al.* ont montré que l'exposition *in utero* au valproate était associée à une augmentation significative des MCM par rapport aux témoins (femmes épileptiques non traitées) (OR = 2,93, $IC_{95\%}$ = 2,36-3,69) (Veroniki *et al*., 2017). Tomson *et al.* (2019) estime que le valproate est l'antiépileptique le plus tératogène. Dans leur méta-analyse (44 cohortes prospectives et 15 cohortes rétrospectives), Tanoshima *et al.* (2015) montrent que le risque de MCM associé au valproate est 2 à 7 fois plus important que pour les autres médicaments antiépileptiques.

La prévalence moyenne de MCM lors d'un traitement par valproate pendant la grossesse est de l'ordre de 10% (Meador *et al.*, 2008 ; Hernández-Díaz *et al.,* 2012 ; Weston *et al.,* 2016 ; Thomas *et al.,* 2017 ; Campbell *et al*., 2014 ; Tomson *et al*., 2018) (Tableau 4). A titre de comparaison, le risque de MCM est de 2,1-5,6% dans la population générale (Vajda *et al*., 2012 ; Veiby *et al*., 2014 ; Tomson *et al.,* 2016 ; Thomas *et al*., 2017 ; Vajda *et al*., 2019a) (Tableau 9). Le risque de MCM a également été investigué chez 30 femmes enceintes non épileptiques prenant des antiépileptiques. Sur 9 grossesses exposées au valproate pour des troubles bipolaires, 1 enfant exposé *in utero* à 1 700 mg/j présentait une maformation (fente palatine) (3%, n = 1/30) (Jazayeri *et al.*, 2018).

Tableau 4 : Taux de malformations congénitales majeures (% et $IC_{95\%}$) avec le valproate de sodium en monothérapie (registres prospectifs)

Registres	Nombre de MCM	Nombre de femmes exposées au valproate pendant la grossesse	Prévalence ($IC_{95\%}$)	Référence
EURAP (European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy)*	142	1 381	10,3% (8,8 - 12,0%)	Tomson *et al.* (2018)
UK EPR (UK Epilepsy and Pregnancy register)	82	1 220	6,7% (5,5 – 8,3%)	Campbell *et al.* (2014)
NAAPR (North American AED Pregnancy registry)	30	323	9,3% (2,8 - 9,7%)	Hernández-Díaz *et al.* (2012)
ARAP (Australia Register of AEDs in Pregnancy)	43	290	14,8% (ND)	Vajda *et al.* (2019a et b)
Kerala (India) registry of Epilpsy and Pregnancy	24	268	8,96% (6,09 - 12,98%)	Thomas *et al.* (2017)
Finnish Medical Birth Registry and drug prescription databases	28	263	10,7%** (ND)	Artama *et al.* (2005)
Swedish Medical Birth Registry	35	268	13,1% (ND)	Wide *et al.* (2004)
Medical Birth Registry of Norway	21	333	6,3% (ND)	Veiby *et al.* (2014)
EPI-PHARE	Traitement contre épilepsie : 41	924	4,44% (ND)	ANSM-CNAM (2018)
	Traitement contre les troubles bipolaires : 16	719	2,23% (ND)	

ND : non disponible dans la publication. * Recueil international des malformations congénitales regroupant 45 pays d'Europe (Royaume-Uni, Suède, Norvège, Finlande, *etc.*), d'Asie (Inde, *etc.),* d'Océanie (Australie, *etc.*) et d'Amérique centrale et du sud. ** Par manque d'information disponible sur les malformations congénitales,

Artama *et al*. (2005) n'ont pas pu faire la distinction entre les malformations congénitales mineures et majeures et ont considéré uniquement les principales catégories de malformations définies par l'International Classification of Diseases (9e révision).

Des cardiopathies congénitales, des anomalies de fermeture du tube neural, une dysmorphie faciale, des fentes faciales (labiales et palatines), des anomalies des membres, des craniosténoses et des anomalies rénales et urogénitales sont décrites (Jentink *et al*., 2010 ; Weston *et al.,* 2016 ; Veroniki *et al*., 2017). Tomson *et al.* (2015b) a publié des prévalences relatives des différentes malformations congénitales causées par le valproate en fonction de la dose administrée.

Plusieurs études ont confirmé une relation effet-dose à partir des posologies journalières de valproate administrées en monothérapie (Annexe 13). Battino e*t al*. ont montré que chez les mères épileptiques exposées au valproate, celles ayant un nouveau-né malformé avaient des concentrations plasmatiques en valproate au 1er trimestre de grossesse significativement plus élevées que celles avec des nouveau-nés sans malformation (445 ± 124,9 µm/L vs 226,3 ± 131,8 µm/L, p<0,03) (Battino *et al.,* 1992a).

Plusieurs études ont mis en évidence des relations dose-réponse pour les MCM. Ces malformations ont été observées dès 200 mg/j. En l'état actuel des connaissances, une dose en-dessous de laquelle il n'existe aucun effet adverse (NOAEL), ne peut être établie (EMA, 2018).

- **Risque de malformations congénitales suite à l'exposition au valproate par le père**

On dénombre à ce jour dans la littérature environ 450 enfants nés de pères traités par valproate au moins dans les 3 mois qui précèdent la conception, voire au-delà de la conception. Il s'agit essentiellement de données issues de croisements de registres nationaux (naissances, malformations, prescription) (Engeland *et al.*, 2013 ; Yang *et al.*, 2019).

A ce jour, le valproate n'est pas impliqué dans une augmentation de malformations congénitales chez les enfants de père exposé.

3.5.2.1.2 Données chez l'animal

De nombreuses études d'embryofoetoxicité et de tératogénicité, réalisées chez le rat, la souris et le lapin exposés au valproate (Anonyme, Étude industrielle, 1999) sont disponibles dans les rapports analysés et ont montré (Annexe 14) :

- une toxicité sévère pour la progéniture pendant la période d'organogénèse chez le rat et la souris (résorptions, diminution du poids fœtal),
- une embryotoxicité et une tératogénicité chez le rat dès 100 mg/kg/j, la souris entre 200 et 400 mg/kg/j, le lapin dès 350 mg/kg/j et le singe dès 20 mg/kg/j. Les anomalies les plus souvent observées se situent au niveau des vertèbres, des côtes et des reins. Chez le singe, les anomalies craniofaciales et squelettiques sont principalement observées (Mast *et al*., 1986 ; Hendrickx *et al.,* 1988). Chez les souris, des fentes palatines et des exencéphalies sont également observées.

Les effets tératogènes présents chez les animaux de laboratoire sont similaires à ceux retrouvés chez l'Homme. A titre d'exemple :

- les atteintes squelettiques sont observées dans toutes les espèces,
- les malformations cardiaques sont présentes chez l'Homme, la souris (Wu *et al.*, 2010) et le rat (Binkerd *et al.*, 1988),
- les anomalies de la fermeture du tube neural observées chez l'Homme ont été également observées chez la souris et les primates non humains (Hendrikcx et Binkerd, 1993).

Une étude péri- et post-natale conduite chez le rat CD et présentée dans le rapport industriel (1999) a montré une toxicité péri- et post-natale chez le rat (mise-bas retardée dose-dépendante, mortalité péri- et post natale dose reliée dès 65 mg/kg/j).

3.5.2.2 Neurodéveloppement

3.5.2.2.1 Données chez l'Homme

Des effets neurodéveloppementaux ont été décrits chez des enfants de mères exposées au valproate pendant la grossesse, en particulier des troubles cognitifs et des troubles psychiatriques (troubles du spectre autistique, troubles déficitaires de l'attention hyperactivité) (Annexe 15).

Dans la littérature, certains auteurs considèrent que la fenêtre d'exposition se limite au 1er trimestre de la grossesse tandis que d'autres retiennent la période couvrant toute la grossesse (Nadebaum *et al.*, 2011 ; Christensen *et al.,* 2013). Dans leur étude, l'ANSM et la CNAM ont montré que la fenêtre d'exposition entraînant des effets neurodéveloppementaux semblait être lors des 2e ou 3e trimestres sans exclure le 1er trimestre (ANSM-CNAM, 2018). Selon l'HAS (2018), « la période à risque pourrait concerner toute la grossesse ». D'après l'agence européenne du médicament (EMA, 2018), les effets neurodéveloppementaux dépendent de la dose maternelle, mais une dose en-dessous de laquelle il n'existe aucun effet adverse (NOAEL) ne peut être établie sur la base des données disponibles. La période exacte de survenue de ces effets en cours de grossesse est incertaine et la possibilité d'un risque tout au long de la grossesse ne peut être exclue. Des doutes persistent sur la fenêtre d'exposition.

- **Troubles cognitifs**

De nombreuses études ont mis en évidence des troubles cognitifs chez les enfants de mères exposées au valproate pendant leur grossesse.

Initialement, plusieurs auteurs ont rapporté une diminution du quotient intellectuel (**QI) verbal** chez des enfants de 6 ans et plus exposés *in utero* au valproate par rapport à des enfants exposés à certains antiépileptiques tels que la carbamazépine ou non exposés aux antiépileptiques (Dean *et al*., 2002 ; Adab *et al.,* 2004 ; Vinten *et al*., 2005 ; Gaily *et al*., 1988 ; Gaily *et al*., 2004 cité dans Loring et Meador, 2007 et dans Inoyama et Meador, 2015). Les doses de valproate supérieures à 800 mg/j étaient associées à une perte de 8-15 points de QI verbal en moyenne par rapport à ceux exposés à des doses ≤ 800 mg/j. Le QI verbal des enfants exposés *in utero* à des doses ≤ 800 mg/j était similaire à celui des enfants non exposés (Adab *et al*., 2004).

Ces observations ont été confirmées et élargies ultérieurement au QI **global** dans plusieurs études prospectives, basées principalement sur la collaboration entre les États-Unis et le Royaume-Uni (Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drug = NEAD) et sur les travaux du groupe de développement neurologique de Liverpool et de Manchester. Le groupe d'étude NEAD a réalisé une étude observationnelle prospective multicentrique en contrôlant de multiples variables

potentiellement confondantes. Meador *et al*. ont observé une diminution du **QI global** à 3 ans, 4,5 ans et 6 ans chez des enfants exposés *in utero* au valproate par rapport à des enfants exposés *in utero* à d'autres antiépileptiques (Meador, 2007 ; Meador *et al.,* 2009 ; 2012 et 2013). Après contrôle des facteurs de confusion potentiels, le QI moyen à l'âge de 6 ans était de 8 à 11 points plus bas chez les enfants exposés *in utero* au valporate que chez ceux dont les mères avaient reçu de la carbamazépine, de la lamotrigine ou de la phénytoïne (Meador *et al.,* 2013). Contrairement à ce qui était attendu et à ce qui était observé chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine, à la lamotrigine ou à la phénytoïne, une corrélation entre le QI maternel et celui de l'enfant exposé *in utero* au valproate n'a pas été observée, ce qui incrimine le rôle de ce dernier (Meador *et al.,* 2012). Une relation dose-réponse a été mise en évidence entre l'exposition *in utero* au valproate et la diminution de QI à 3 ans (< 1000 mg/j : QI moy = 97, n = 39 et ≥ 1000 mg/j : QI moy = 87, n = 22) (Meador *et al.,* 2009) et à 6 ans (< 1000 mg/j : QI moy = 104, $IC_{95\%}$ = 99-109, n = 23 et ≥1000 mg/j : QI moy = 94, $IC_{95\%}$ = 90-99, n = 26) (Meador *et al.,* 2013). Les performances verbales étaient la fonction la plus affectée par l'exposition *in utero* au valproate (Meador *et al*., 2013). Cette étude a également mis en évidence des troubles de mémorisation et de la capacité verbale chez les enfants exposés *in utero* au valproate à 4,5 et 6 ans par rapport à ceux exposés aux autres antiépileptiques (Meador *et al*., 2013). Jusqu'à 30 à 40% des enfants de mères traitées par valproate présentaient des retards de développement précoce du langage et de la marche, des capacités intellectuelles plus faibles, des compétences linguistiques plus faibles (langage et compréhension) et des difficultés au niveau de la mémoire (Meador *et al.*, 2008 ; Meador *et al.*, 2009). En 2019, Cohen *et al*. ont étudié la fonction d'apprentissage et de mémoire chez les enfants de l'étude NEAD exposés *in utero* au valproate en comparaison avec des enfants issus d'un échantillon standard. Une augmentation significative des difficultés dans leur capacité à traiter, coder et apprendre des informations auditives/verbales ainsi que visuelles/non-verbales a été mise en évidence. Les auteurs ont également rapporté une relation dose-réponse entre l'exposition *in utero* au valproate et des déficits dans les capacités de traitement des informations, de la mémoire de travail et d'apprentissage (Cohen *et al.,* 2019).

Les résultats du Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group (LMNG) et du United Kingdom Epilepsy and Pregnancy Registry (UK EPR), dont les participants chevauchaient en partie la cohorte NEAD, ont montré que les enfants de 3-4,5 ans exposés au valproate pendant la période prénatale présentaient des scores plus faibles sur les mesures de la motricité, de la compréhension et de l'expression du langage, même en contrôlant le QI maternel (Shallcross *et al*., 2014 cité dans Inoyama et Meador, 2015). La même équipe a rapporté que les enfants de 6 ans exposés *in utero* à plus de 800 mg/j de valproate avaient un QI global significativement inférieur de 9,7 points à celui des enfants témoins non exposés ($IC_{95\%}$ = 4,9-14,6), ainsi qu'une diminution significative des QI verbal, non verbal et spatial (Baker *et al.,* 2015). Chez les enfants exposés à moins de 800 mg/j, seules les capacités verbales étaient significativement altérées. Quelle que soit la dose, des interventions éducatives étaient nécessaires plus fréquemment que chez les enfants non exposés.

Plusieurs études ont également mis en évidence des diminutions significatives de performance au test de Bayley[8] chez des enfants d'âge pré-scolaire exposés *in utero* au valproate par rapport à ceux exposés à d'autres traitements antiépileptiques ou à des témoins (Thomas *et al.,* 2008 ; Cummings *et al.*, 2011, Deshmukh *et al.*, 2016 ; Meador *et al.*, 2012).

Plusieurs études ont mis en évidence des diminutions des fonctions intellectuelles, de l'attention et de la mémoire (Gaily *et al.,*1988), du langage (Nadebaum *et al.,* 2011), et des résultats significativement plus mauvais chez des enfants exposés *in utero* au valproate par rapport aux enfants non exposés dans les tests de language et de mathématiques par rapport à des enfants non exposés (Elkjær *et al.,* 2018).

Une étude de cohorte danoise a mis en évidence une association entre les difficultés d'apprentissage et l'exposition *in utero* au valproate quel que soit le trimestre par rapport à des témoins non exposés à des antiépileptiques (OR = 5,31 ; $IC_{95\%}$ = 2,03-13,93) (Bech *et al*., 2018).

Une revue Cochrane basée sur 22 études de cohortes prospectives et 6 études de registres (Bromley *et al*., 2014) a conclu que :

- le quotient dévelopemental des enfants exposés *in utero* au valproate (n = 123) était inférieur à celui des enfants de femmes épileptiques non traitées (n = 58) (MD : - 8,72 ; $IC_{95\%}$ -14,31 à -3,14, p = 0,002) ;
- le QI des enfants exposés *in utero* au VPA (n = 76) était inférieur à celui des enfants nés de femmes non épileptiques (n = 552) (MD : - 8,94 ; $IC_{95\%}$ = -11,96 à -5,92 ; p < 0,00001) ;
- le QI des enfants exposés *in utero* au VPA (n = 89) était inférieur à celui des enfants nés de femmes épileptiques non traitées (n = 87) (MD : - 8,17, $IC_{95\%}$ = -12,80 à -3,55 ; p = 0,0005) ;
- la réduction du QI chez les enfants exposés *in utero* au valporate était suffisante pour affecter les résultats scolaires et professionnels plus tard dans la vie. Un effet-dose a été observé dans 6 études[9] avec des doses ≥ 800-1000 mg/j associées à un résultat cognitif moins bon chez les enfants exposés *in utero* au valproate (Bromley *et al*., 2014).

Une méta-analyse de 11 études de cohorte confirme que, par rapport à des enfants de femmes épileptiques non traitées, les enfants exposés *in utero* au valproate ont un risque plus important de troubles cognitifs (OR = 7,40 ; $IC_{95\%}$ = 3,00 - 18,46), de retard de développement psychomoteur (OR = 4,16 ; $IC_{95\%}$= 2,04 - 8,75) et de retard du langage (OR = 7,95 ; $IC_{95\%}$ = 1,50 - 49,13) (Veroniki *et al*., 2017)

Seuls Rihtman *et al.* (2013) n'ont pas mis en évidence de différence de QI significative entre 30 enfants exposés *in utero* au valproate, dont 21% n'étaient pas nés de femmes épileptiques (dose

[8] Le test anglo-saxon de Bayley (BSID) a pour objectif d'identifier un retard de développement des jeunes enfants âgées de 1 à 42 mois. Le BSID explore 5 dimensions : la cognition, le langage, les capacités motrices et des aspects socio-affectifs et comportementaux.

[9] Bromley *et al.,* 2010 ; Bromley *et al.,* 2013 ; Gaily *et al.,* 2004; Nadebaum *et al.,* 2011; NEAD Study et Jackson *et al.,* 2013

moyenne = 546,3 mg/j) et des enfants non exposés (n = 52) (valproate : QI moyen = 103,93 ; sd = 10,00 vs témoins ; QI moyen = 108,71 ; sd = 10,20 ; p > 0,05).

- **Troubles psychiatriques (Troubles déficitaires de l'attention et hyperactivité, troubles du spectre autistique)**

Plusieurs études montrent que les enfants exposés au valproate *in utero* sont plus susceptibles de développer des symptômes de troubles de déficit de l'attention et hyperactivité (TDAH). Dans la cohorte NEAD, une diminution dose-dépendante des scores adaptatifs et un risque accru de diagnostic de TDAH ont été rapportés à l'âge de 3 et 6 ans chez les enfants de mères ayant reçu du valproate (Cohen *et al.*, 2011 et 2013). Les enfants exposés au valproate *in utero* présentent une diminution significative des scores généraux composites adaptatifs par rapport aux enfants exposés à la lamotrigine ou à la phénytoïne et présentaient, selon leurs parents, plus de comportements inappropriés et d'inattention que ceux exposés à la lamotrigine ou à la phénytoïne. Sur la base de l'évaluation des parents et des professeurs, les enfants de mères exposées au valproate pendant la grossesse avaient aussi un risque plus important d'être diagnostiqués pour un TDAH (Cohen *et al*., 2013). En 2019, Christensen *et al.* ont mis en évidence des TDAH chez 8,4% des enfants danois (10,1 ans ; moyenne d'âge = 9,4 ans ; $IC_{95\%}$ = 7,2-12,8 ans) ; exposés *in utero* au valproate (vs 3,2% chez les témoins) avec une relation dose-effet (≤ 750 mg/j : HR ajusté = 1,37 ; $IC_{95\%}$ = 0,82-2,27 ; >750 mg/j : HR ajusté = 1,68 ; $IC_{95\%}$ = 1,04-2,71). Deshmukh *et al.* (2016) ont mis en évidence une relation dose-réponse significative entre l'exposition au valproate au cours du premier trimestre de la grossesse (dose moyenne = 771 mg/j ; 100-1500 mg/j) et des troubles du comportement adaptatif avec des déficits de socialisation et moteurs.

Aucun effet spécifique n'a été montré aux faibles doses (<100 mg/j). Au-delà de 1000 mg/j de valproate, toutes les dimensions du test sont négativement corrélées avec la dose de valproate reçue.

Il existe également des preuves d'une association entre l'exposition prénatale au valproate et des troubles du spectre autistique. Dans une étude australienne évaluant des enfants âgés de 6 à 8 ans à l'aide de la Childhood Autism Rating Scale (CARS), 2 des 26 enfants (7,7%) exposés *in utero* au valproate en monothérapie (1000-1500 et 3000 mg/j) avaient leurs scores augmentés suggérant un trouble du spectre autistique (Wood *et al.,* 2015).

L'évaluation de l'exposition prénatale aux antiépileptiques chez les enfants a révélé que 8,9% des enfants exposés au valproate répondaient aux critères de diagnostic des troubles du spectre autistique (Rasalam *et al.,* 2005 cité dans Inoyama et Meador, 2015). Dans une étude de cohorte observationnelle du LMNG, Bromley *et al.* ont mis en évidence une augmentation significative du risque de troubles neurodéveloppementaux (troubles du spectre autistique, dyspraxie, trouble envahissant du développement) chez des enfants exposés *in utero* au valproate (6/50[10], 12,0% ; $OR_{ajusté}$ = 6,05 ; $IC_{95\%}$ = 1,65-24,53 ; p = 0,007) par rapport à des enfants non exposés (4/214 ;

[10] 4 cas d'autisme et troubles autistiques à des doses de 600, 1000, 1500 et 2500 mg/j et 2 cas de dyspraxie à 600 et 100 mg/j

1,87%), avec une augmentation de la prévalence en fonction de la dose (100-900 : 8,7% ; 1000-1900 : 15,4% ; 2000-3000 : 0%) (Bromley *et al*., 2013).

Une étude sur tous les enfants âgés en moyenne de 8 ans, nés au Danemark de 1996 à 2006, a confirmé l'association entre l'exposition au valproate pendant la grossesse et l'apparition d'autisme et de troubles du spectre autistique (Christensen *et al.,* 2013). Les enfants exposés *in utero* au valproate (n = 508) présentaient un risque absolu de 4,42% de troubles du spectre autistique ($HR_{ajusté}$ = 2,9 ; $IC_{95\%}$ = 1,7-4,9) et un risque absolu de 2,50% d'autisme infantile ($HR_{ajusté}$ = 5,2 ; $IC_{95\%}$ = 2,7-10,0). En limitant la cohorte aux enfants nés de femmes épileptiques (n = 6584), le risque absolu de troubles du spectre autistique chez les enfants exposés *in utero* au valproate (n = 432) était de 4,15% ($HR_{ajusté}$ = 1,7 ; $IC_{95\%}$ = 0,9-3,2), et le risque absolu d'autisme infantile était de 2,95% ($HR_{ajusté}$ = 2,9 ; $IC_{95\%}$ = 1,4-6,0) comparé à respectivement 2,44% pour les troubles du spectre autistique et 1,02% pour l'autisme infantile parmi les enfants non exposés au valproate (n = 6152). Enfin, une méta-analyse de 5 études de cohorte confirme que parmi les antiépileptiques, l'exposition prénatale au valproate est associé avec un risque plus important d'autisme et de dyspraxie par rapport à des enfants de femmes épileptiques non traitées (OR = 17,29 ; $IC_{95\%}$ = 2,49 – 217,60) (Veroniki *et al*., 2017)

- **Risque neurodéveloppemental suite à une exposition *via* le lait maternel**

Bien que l'allaitement maternel jusqu'à 6 mois soit généralement encouragé sur la base de ses effets bénéfiques pour l'enfant, la question se pose chez les femmes épileptiques pour lesquelles l'exposition aux médicaments antiépileptiques *via* le lait maternel pourrait nuire au développement du nourrisson. Il existe actuellement peu de données sur les effets neurodéveloppementaux liés à l'exposition au valproate *via* le lait maternel (Meador *et al.,* 2010 et 2014 ; Veiby *et al.*, 2013a). Ces études ont été réalisées chez des enfants exposés *in utero* et *via* le lait aux antiépileptiques, dont le valproate, par rapport à des enfants uniquement exposés *in utero*. Elles ont mis en évidence une absence d'effet délétère, voire un bénéfice neurodéveloppemental (QI global plus élevé, capacités verbales améliorées) à 6 ans chez les enfants allaités par rapport aux enfants non allaités. Cependant, ces études étaient réalisées sur de petits effectifs d'enfants exposés *in utero* au valproate. Ainsi, des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

- **Risque neurodéveloppemental suite à une exposition au valproate par le père**

Il existe actuellement peu de données sur les effets neurodéveloppementaux consécutifs à une exposition paternelle au valproate**.** Dans une étude épidémiologique norvégienne basée sur les données de la cohorte maternelle et infantile MoBa, un total de 363 enfants de pères atteints d'épilepsie, dont 37% avaient été traités avec un médicament antiépileptique à un moment quelconque au cours des 6 mois précédant la conception, ont été suivis pendant au moins 18 mois après la naissance. L'étude n'a pas établi de distinction entre les différents antiépileptiques. Par conséquent, aucun résultat spécifique n'a été obtenu pour le valproate. Cependant, les enfants de pères atteints d'épilepsie traités avec un médicament antiépileptique présentaient un risque significativement plus élevé d'altérations du développement au plan des aptitudes sociales personnelles (OR = 2,3 ; $IC_{95\%}$ = 1,3 – 4,1) et d'émergence d'un trouble du spectre autistique (OR = 3,7 ; $IC_{95\%}$ = 1,4 - 10,1) à 18 mois comparés aux enfants de pères épileptiques non traités. Aucune

différence sur la motricité ou la croissance n'a été observée entre les groupes. Aucune augmentation statistiquement significative du risque n'a été constatée à 36 mois. Les auteurs considèrent que cette étude n'a pas mis en évidence de lien de causalité entre l'exposition paternelle aux médicaments antiépileptiques dont le valproate et une atteinte neurodéveloppementale des enfants (Veiby *et al.*, 2013b).

3.5.2.2.2 Données chez l'animal

Plusieurs études sur des rongeurs ont montré que l'exposition prénatale au valproate peut entraîner des anomalies comportementales similaires à celles observées chez les patients autistes. Une diminution des interactions sociales, une diminution de la sensibilité à la douleur, une augmentation de la sensibilité à des stimuli sensoriels non douloureux (allodynie), des activités répétitives de type stéréotypique, une anxiété accrue ont notamment été observées L'exposition des mères gestantes au valproate est utilisé comme modèle pour l'étude des mécanismes sous-jacents aux troubles autistiques chez la descendance (Bambini Junior, 2011 ; Roullet *et al.,* 2013 ; Nicolini et Fahnestock, 2018) (Annexe 16).

3.5.2.3 Mécanismes d'action

Le mécanisme spécifique par lequel le valproate provoque des effets tératogènes et/ou neurodéveloppementaux, allant des anomalies de fermeture du tube neural à d'autres malformations congénitales, en passant par les troubles cognitifs, les troubles du spectre autistique (TSA) et les troubles déficitaires de l'attention hyperactivié (TDAH), n'a pas été clairement défini (EMA 2014). Cependant, des données provenant de modèles animaux et d'études *in vitro* démontrent la capacité du valproate à interférer avec certains programmes clés du développement embryonnaire, dont l'affaiblissement peut expliquer les principaux défauts structurels et les troubles neurodéveloppementaux caractéristiques du valproate (par exemple, l'inhibition de l'histone désacétylase (HDAC), l'induction de stress oxydatif et la perturbation du métabolisme du folate) (Phiel *et al*., 2001 ; Göttlicher *et al*., 2001 ; Wilffert *et al.*, 2011 ; Kishi *et al.*, 1997 ; EMA, 2014).

- **Malformations**

L'influence des pics plasmatiques de valproate sur l'apparition de malformations congénitales a été étudiée chez l'animal, en particulier sur les spina bifida et les exencéphalies chez la souris (Nau *et al.*, 1981 ; Nau, 1986). En comparant différents schémas d'administration (une fois par jour, plusieurs injections par jour et perfusion), Nau *et al.* (1981, 1986) ont également montré que la concentration plasmatique totale était le facteur déterminant de la tératogénicité du valproate chez la souris.

Dencker *et al.*, 1990 ont également constaté qu'une forte concentration plasmatique maximale (Cmax) de valproate était corrélée à l'incidence d'anomalies de fermeture du tube neural chez la souris. Cela peut s'expliquer par la saturation des sites de liaison aux protéines plasmatiques, l'augmentation de la quantité de médicament non lié disponible pour la diffusion placentaire et l'accumulation de médicament dans le neuroépithélium embryonnaire.

Plusieurs auteurs ont constaté que, chez les souris, lorsque les doses tératogènes élevées étaient divisées en plusieurs parties sur une journée (concentrations maximales inférieures), l'effet tératogène était réduit (Davis *et al.*, 1994 ; Nau *et al.*, 1981 ; Nau, 1986). Une embryofoetoxicité

caractérisée par une augmentation des résorptions (perte d'embryon) et une croissance fœtale réduite était associée à des expositions chroniques à des doses plus faibles (ASC).

La pertinence de ces résultats chez l'Homme n'est pas claire, d'autant plus que les différences de sensibilité des humains aux malformations congénitales majeures induites par le valproate par rapport aux souris sont inconnues et que la pharmacocinétique du valproate chez la souris est significativement différente de celle de l'Homme.

- **Troubles psychiatriques (troubles du spectre autistique, TDAH)**

Chomiak *et al.* (Chomiak et Hu, 2013 ; Chomiak *et al*., 2013) ont réalisé un aperçu des mécanismes biologiques à la base de l'association entre l'utilisation de valproate et les troubles du spectre autistique. Trois mécanismes d'actions du valproate ont été identifiés. Le valproate est un inhibiteur non sélectif des histones désacétylases. Il est susceptible d'induire des modifications épigénétiques affectant les méthylation et acétylméthylation des histones. Il réduit l'activité des canaux sodium et accroit celle des canaux potassium dépendants dans la voie de signalisation de la protéine kinase C et il augmente l'activité GABAergique synaptique (Brandon *et al*., 2000 ; Kubota *et al*., 2003 ; Bray *et al*., 2011).

Le valproate augmenterait également l'activité du facteur neutrophique dérivé du cerveau (BDNF) qui joue un rôle important dans la croissance post-natale et la maturation du SNC (Ko *et al.,* 2018 ; Yasuda *et al*., 2009 ; Qiu *et al*., 2014).

Dans la littérature, une relation potentielle entre le dysfonctionnement mitochondrial et les troubles neurodéveloppementaux, en particulier les TSA, a été discutée. Bien qu'aucune relation directe impliquant la mitochondrie dans l'apparition des TSA et l'exposition au valproate n'ait été mise en évidence, cette possibilité reste à envisager au vu des résultats sur les modifications du métabolisme rapportés dans la littérature. Ainsi, contrairement à l'opinion du PRAC (EMA, 2018), les experts du GT valproate estiment que les données actuellement disponibles justifient d'une recherche plus approfondie sur l'association potentielle entre le dysfonctionnement mitochondrial et les TSA.

- **Troubles cognitifs**

Le mécanisme par lequel l'exposition au valproate affecte préférentiellement les compétences verbales est également inconnu à ce jour. Les explications possibles (EMA, 2014) incluent un effet général de la modification de l'expression des gènes au cours de la neurogenèse sur des fonctions cognitives plus complexes telles que le langage par de légers défauts dans les réseaux neuronaux (Gervain *et al.*, 2013), ou un effet différentiel de l'inhibition des HDAC sur l'expression de gènes exceptionnellement longs, enrichis dans les gènes associés aux troubles du spectre autistique (King *et al.*, 2013).

Les caractéristiques de la déficience cognitive et des malformations structurelles de la descendance exposée au valproate sont probablement également dues à la complexité du processus de développement impliqué et à sa sensibilité aux perturbations (EMA, 2014).

3.5.3 Transmission transgénérationelle

3.5.3.1 Données chez l'Homme

On s'intéresse ici aux effets sur la troisième génération, c'est-à-dire celle qui est issue des fœtus exposés *in utero*, mais non exposés eux-mêmes. Aucune étude épidémiologique décrivant les risques potentiels associés à l'exposition au valproate chez la troisième génération n'a été identifiée.

Aucune conclusion ne peut être tirée sur les enfants *via* l'exposition des grands-parents au valproate dans la base de pharmacovigilance de Sanofi (EMA, 2018). Il est à noter qu'aucune enquête sur le caryotype n'a été réalisée pour aucun de ces cas d'anomalies identifiés.

3.5.3.2 Données chez l'animal

Des données animales limitées sur la transmission transgénérationnelle des phénotypes induits par le valproate sont publiées dans la littérature scientifique.

Une seule publication a été identifiée (Choi *et al.*, 2016) suggérant que les phénotypes de type TSA (trouble du spectre autistique) induits par une exposition unique au valproate (300 mg/kg) le jour 10 *in utero* pourraient être transmis épigénétiquement par la lignée paternelle chez la souris jusqu'à la troisième génération. Dans cette étude les mères (femelles de la génération F0) ont été exposées à 300 mg/kg de valproate le 10e jour de gestation. Les progénitures de sexe masculin de la génération F1 exposées au valproate *in utero* ont été ensuite accouplées à des femelles naïves afin de produire la deuxième génération (F2), puis la troisième génération (F3). Les mâles des petits de première génération (F1) exposés au valproate présentaient des phénotypes de type TSA (sensibilité accrue aux crises, hyperactivité, diminution de l'anxiété, sociabilité altérée et expressions déséquilibrées des marqueurs synaptiques excitateurs / inhibiteurs dans les cortex frontaux) ; les phénotypes concordaient avec les données précédentes publiées par les auteurs sur les troubles psychiques induits par le valproate chez les animaux. Les phénotypes TSA retrouvés dans la génération F1 ont également été observés chez les descendants F2 et F3, suggérant un héritage épigénétique multigénérationnel et transgénérationnel des phénotypes de type TSA.

Il s'agit de la première publication faisant état d'une transmission TSA multi- (jusqu'à la génération F2) et transgénérationnelle (génération F3) après exposition *in vitro* du rongeur au valproate. La pertinence de ces résultats préliminaires chez les animaux et leur éventuelle extrapolation à l'homme nécessiteraient des recherches complémentaires sur d'autres paramètres spécifiques aux troubles du spectre autistique, ainsi que sur les mécanismes génétiques et/ou épigénétiques sous-jacents.

Compte tenu de la quantité de littérature sur la transmission épigénétique transgénérationnelle des effets induits par divers facteurs environnementaux, on ne peut exclure que cela soit également possible après une exposition au valproate. Choi *et al.* (2016) ont observé une transmission transgénérationnelle (à la progéniture F3) de symptômes analogues à ceux du TSA et une expression accrue de protéines postsynaptiques excitatrices chez la souris. Selon les auteurs, la présence de malformations de la queue uniquement en F1 et pas dans les générations suivantes démontre la spécificité du transfert transgénérationnel des comportements de type autistique. Ceci suggère que la tératogénicité induite par le valproate est médiée par un mécanisme autre que les changements épigénétiques transmissibles. Cependant, cette seule observation n'est pas suffisante pour conclure que les modifications épigénétiques ne sont pas impliquées dans la tératogénicité. Phiel *et al.* (2001) ont associé la tératogénicité du valproate à l'inhibition des HDAC.

Par ailleurs, aucune conclusion n'a pu être tirée concernant les effets du valproate sur les enfants *via* l'exposition du père dans la base de pharmacovigilance de Sanofi, impliquant également l'exposition *in utero* ou l'exposition des grands-parents au valproate (EMA, 2018).

Sur la base de l'évaluation de toutes les données disponibles, les preuves sont insuffisantes pour étayer un lien de causalité entre le valproate et les observations rapportées à la troisième génération d'enfants nés de parents exposés au valproate *in utero.* La possibilité que le valproate induise des modifications transgénérationnelles dans l'expression des gènes doit être étudiée plus en détails.

3.6 Toxicité mitochondriale

Le valproate est généralement considéré comme le médicament antiépileptique au potentiel le plus élevé pour induire une toxicité mitochondriale. Les troubles mitochondriaux sous-jacents constitutent un facteur de risque considérable de toxicité mitochondriale associée au valproate (Finsterer et Segall, 2010 cité dans Nanau et Neuman, 2013). Certains des troubles mitochondriaux associés avec l'épilepsie comprennent :

- le syndrome de Alpers-Huttenlocher,
- le spectre d'ataxie neuropathique,
- le Syndrome de Leigh,
- le syndrome MELAS (Myopathie mitochondriale, Encéphalopathie, Acidose Lactique et tableaux neurologiques aigus ressemblant à des accidents ischémiques cérébraux),
- l'épilepsie myoclonique, la myopathie et l'ataxie sensorielle (MEMSA),
- l'épilepsie myoclonique avec fibres rouges déchiquetées (MERRF) (Finsterer et Zarrouk-Mahjoub, 2012 cité dans Nanau et Neuman, 2013).

Les effets indésirables associés à l'utilisation du valproate incluent l'inhibition et la diminution de l'activité des complexes mitochondriaux I et IV, l'inhibition de la consommation d'oxygène et de la synthèse d'adénosine triphosphate, la séquestration de coenzyme A, l'altération de l'organisation structurelle de la membrane mitochondriale, la déficience en cytochrome aa3 hépatique, une phosphorylation oxydante altérée, l'inhibition de la β-oxydation mitochondriale et de la fragmentation vacuolaire (Finsterer et Zarrouk-Mahjoub, 2012).

Les troubles mitochondriaux sous-jacents sont des facteurs de risque considérables pour le développement d'une toxicité accrue au valproate, notamment le risque d'hépatotoxicité ou de toxicité neuropsychiatrique (Finsterer et Segall, 2010 ; Finsterer et Zarrouk-Mahjoub, 2012 cités dans Nanau et Neuman, 2013 ; Stewart *et al.*, 2010). Les informations sur le produit ont été mises à jour afin d'inclure des déclarations indiquant que les patients présentant des troubles mitochondriaux sous-jacents sont les plus vulnérables à l'action du valproate sur les mitochondries (Bellinge *et al.*, 2016).

Le valproate est un substrat de la voie de la β-oxydation mitochondriale des acides gras (FAO) (Silva *et al.*, 2008).

L'acide valproïque est transformé en valproyl-adénosine monophosphate (valproyl-AMP), en valproyl-acyl-coenzyme A (Valproyl-CoA) et en valproyl-carnithine puis subit une β-oxydation

mitochondriale. La formation des dérivés de valproate associé au CoA, et à la carnitine diminue les taux de dérivés de CoA et de carnitine libres dans le foie.

Outre la séquestration du CoA et de la carnitine, un deuxième mécanisme hypothétique d'inhibition de la FAO mitochondriale pourrait impliquer une inactivation irréversible des enzymes mitochondriales par un métabolite électrophile formé par les actions successives du CYP450 et du métabolisme mitochondrial du valproate (Labbe *et al.*, 2008). Ce mécanisme expliquerait pourquoi la toxicité du valproate est renforcée par l'administration concomitante d'antiépilpeptiques inducteurs enzymatiques (Fromenty *et al.*, 1997). Cependant, en 2014, Globa *et al.* ont conclu que les effets indésirables du valproate chez les enfants atteints de maladies mitochondriales ne dépendaient pas du polymorphisme des CYP450, mais du métabolisme mitochondrial du valproate.

En outre, en 2017, Finsterer et Scorza ont réitéré leurs commentaires selon lesquels les médicaments antiépileptiques présentant un potentiel toxique mitochondrial élevé devraient être contre-indiqués chez les patients porteurs de mutations dans l'ADN polymérase mitochondriale gamma POLG1 et ne devraient être envisagés qu'en cas d'épilepsie mitochondriale réfractaire aux autres traitements. Des études antérieures ont suggéré que les variants hétérozygotes p.Q1236H et p.E1143G de l'ADN polymérase mitochondriale gamma POLG1 augmentent le risque d'atteinte hépatique chez les patients traités par le valproate. Dans une étude de cohorte rétrospective de 367 patients atteints d'épilepsie surveillés pour des mutations POLG1, les variants p.Q1236H (99 patients) et p.E1143G (24 patients) de l'ADN polymérase mitochondriale gamma POLG1 ne sont pas associés avec un risque accru d'hépatotoxicité ou de toxicité pancréatique induite par le valproate (Hynynen *et al.*, 2018).

Contrairement aux troubles mitochondriaux associés aux mutations de POLG (mutation de gène nucléaire), le spectre d'ataxie neuropathique, le Syndrome de Leigh, la myopathie mitochondriale, l'encéphalopathie, le MELAS proviennent d'un défaut dans l'ADN mitochondrial. Le statut épileptique est une caractéristique commune à la fois de ces troubles mitochondriaux, et des lésions corticales résultant d'un dysfonctionnement de la chaîne respiratoire (Bindoff, 2011 cité dans Nanau et Neuman, 2013). Les symptômes communs de MELAS incluent le diabète, la perte d'audition, les troubles mentaux et du langage, une cataracte bilatérale, une rétinite pigmentaire, la tubulopathie rénale, la cardiomyopathie hypertrophique et la rétinite pigmentaire, le syndrome pyramidal avec calcification des noyaux gris centraux et convulsions (Aharoni *et al.,* 2010 cité dans Nanau et Neuman, 2013). L'aggravation des crises est généralement provoquée par une exposition au valproate (Lam *et al.,* 1997 ; Lin et Thajeb, 2007 ; Dhamija *et al.,* 2011 ; Hsu *et al.,* 2012 cités dans Nanau et Neuman, 2013 ; Chu *et al.,* 2017 ; Lam *et al.,* 2015).

Les mitochondries sont abondantes dans les hépatocytes, et en font des cibles importantes pour l'hépatotoxicité induite par un médicament. Ramachandran *et al*. (2018) soulignent le rôle du dysfonctionnement mitochondrial dans les mécanismes de lésion hépatique de médicaments cliniquement importants comme le valproate (Ramachandran *et al.,* 2018). De plus, le valproate peut induire l'ouverture du MPTP (pore de transition mitochondriale), ce qui peut expliquer pourquoi la stéatose microvésiculaire induite par le valproate est associée à la mort cellulaire hépatique. Enfin, Wolters *et al.* (2017) ont suggéré que le valproate induisait dans les hépatocytes humains une interférence entre l'hyperméthylation de l'ADN nucléaire (ADNn) et l'hypométhylation de l'ADN

mitochondrial (ADNmt), qui jouerait un rôle dans le développement du stress oxydatif et de la stéatose.

Les sujets atteints d'hépatopathie mitochondriale sont principalement ceux présentant un Syndrome d'Alpers-Huttenlocher (Finsterer et Segall, 2010 cité dans Nanau et Neuman, 2013). Ce désordre neurométabolique autosomique récessif est caractérisé par l'épuisement en ADN mitochondrial, une régression progressive du développement, des crises convulsives pharmacorésistantes, la perte des capacités mentales et motrices, et une hépatopathie avec déficit catalytique de l'activité de la POLG (Saneto *et al.*, 2010 ; Pronicka *et al.*, 2011 cités dans Nanau et Neuman, 2013).

Les personnes atteintes de Syndrome d'Alpers-Huttenlocher ont un fort risque de développer une hépatotoxicité induite par le valproate. L'insuffisance hépatique est le phénomène souvent associé à la létalité chez les patients atteints du Syndrome d'Alpers-Huttenlocher (Rasmussen *et al.*, 2000 ; Saneto *et al.*, 2010 ; Pronicka *et al.*, 2011 ; Simonati *et al.*, 2003 ; Uusimaa *et al.*, 2008 ; Zsurka *et al.*, 2008 ; Wolf *et al.*, 2009 ; Schaller *et al.*, 2011 cités dans Nanau et Neuman, 2013).

Il n'a pas été possible d'identifier de données fiables décrivant une relation dose-effet pour la toxicité mitochondriale et pouvant servir de point de départ à la construction d'une VTR.

3.7 Génotoxicité et mutagénicité

La plupart des études a été réalisée sur cellules somatiques. Seules quelques études ont été réalisées sur des cellules germinales mâles (Khan *et al.*, 2011). Cependant, les résultats obtenus dans les cellules somatiques peuvent généralement être extrapolés aux cellules germinales.

3.7.1 Données *in vitro*

Les seules études disponibles sont des expérimentations anciennes, réalisées par un industriel. Elles ont montré des résultats négatifs *in vitro* dans des tests de mutation réverse sur bactéries (test Ames) et dans un test de synthèse non programmée de l'ADN sur des hépatocytes de rats (Tableau 5). Toutefois, ces études n'ont pas été réalisées conformément aux lignes directrices de l'OCDE et aux bonnes pratiques de laboratoires (BPL) actuelles.

En 2005, une étude a montré que le valproate potentialisait les dommages à l'ADN (test des comètes) et l'apoptose induits par des anthracyclines dans des tests *in vitro* sur une lignée de cellules de cancer de sein humaine MCF-7 et sur un modèle de greffe de cancer de sein de MCF-7 (Marchion *et al.*, 2005).

Tableau 5 : Synthèse des données *in vitro* de génotoxicité (Anonyme, Étude industrielle, 1999 ; EMA, 2018)

Type d'essai	Espèces ou type de cellules	Doses/concentrations	Résultats	Référence
Acide valproïque				
Test d'Ames	*S. typhimurium* TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA100	0,001-5 µL/boîte ± activation métabolique	Négatif	Anonyme, Étude industrielle, 1999 ; EMA, 2018
	S. cerevisae D4	0,001-5 µL/boîte ± activation métabolique	Négatif	Anonyme, Étude industrielle, 1999 ; EMA, 2018
	S. typhimurium TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA100	0,01 ; 0,1 et 1 mg/boîte ± activation métabolique	Négatif	Anonyme, Étude industrielle, 1999 ; EMA, 2018
Valproate de sodium				
Test de synthèse non programmée de l'ADN (UDS)	Hépatocytes de rats Fisher 344 exposés 18-20h	0,1 ; 1 ; 10 et 100 µg/mL	Négatif	Anonyme, Étude industrielle, 1999 ; EMA, 2018

3.7.2 Données *in vivo*

Deux études anciennes réalisées par le fabricant, un test d'aberrations chromosomiques sur moelle osseuse de rat et un test de dominance létale chez la souris, ont montré des résultats négatifs (Anonyme, Étude industrielle, 1999 ; EMA, 2018). Dans ces deux études, les animaux étaient exposés par voie orale à des doses de 65, 150 ou 350 mg/kg/j de valproate pendant 5 jours (*i.e*. mêmes doses utilisées dans les études de tératogenèse qui ont montré des effets tératogènes).

A *contrario*, des publications récentes ont rapporté des augmentations des lésions de l'ADN et des altérations chromosomiques chez des rongeurs exposés au valproate par injection intra-péritonéale (IP) (Fucic *et al.*, 2010 ; Ahmad *et al.*, 2013 ; Abdella *et al.,* 2014 ; Khan *et al.*, 2011). Ainsi, l'incidence de réticulocytes micronucléés a été rapportée dans le sang périphérique de souris gestantes exposées de GD12 à 14 à 100 mg/kg de VPS, chez leurs nouveau-nés (Fucic *et al.,* 2010) et chez de jeunes souris après l'administration de 500 mg/kg/j pendant 3 jours de VPS (Ahmad *et al.*, 2013). Une fréquence accrue de cellules présentant des aberrations chromosomiques a été observée dans le tissu médullaire de souris après l'administration de 100 mg/kg/j de VPA pendant 3 semaines (Abdella *et al.*, 2014). Un test des comètes a montré des cassures de l'ADN dans le sperme associé à des anomalies de la tête du sperme et à un stress oxydant chez des souris exposées à 400 mg/kg/j de VPS pendant 28 jours (Khan *et al.*, 2011).

Ces lésions à l'ADN et ces altérations chromosomiques sont probablement dues à des mécanismes indirects, dommages à l'ADN résultant du stress oxydatif et inhibition des HDAC, plutôt qu'à une interaction directe à l'ADN. L'une des conséquences de l'inhibition des HDAC est d'augmenter la décondensation de la chromatine, entraînant une instabilité de la chromatine, une sensibilité accrue aux nucléases de l'ADN et donc un accès accru de l'ADN aux macromolécules et aux agents génotoxiques (Marchion *et al.*, 2005). Par ailleurs, l'inhibition des HDAC peut être réversible (Marchion *et al*., 2005).

L'exposition au VPS est associée à une augmentation de la formation de 8-oxo-2'-désoxyguanosine (8-oxo-dG), biomarqueur du stress oxydant à l'ADN associé aux espèces réactives de l'oxygène (Khan *et al.*, 2011). De plus, une réduction de l'effet génotoxique du VPA chez les rongeurs a été

observée lors de l'administration concomitante de vitamine E (antioxydant) (Abdella *et al.*, 2014). Par ailleurs, il a été montré que 3 jours de prétraitement au VPS augmentait la sensibilité du test du micronoyau sur sang périphérique chez des rongeurs facilitant la détection d'autres agents génotoxiques (par exemple, la sensibilité aux médicaments anticancéreux), probablement en raison de la décondensation de l'ADN et de l'accès accru à l'ADN (Ahmad *et al.*, 2013). Cette propriété d'inhibition des HDAC du VPA a été envisagée pour le traitement du cancer (Biswas et Rao, 2017 cité dans EMA, 2018).

En conclusion, les tests de mutations géniques se sont avérés négatifs alors que les tests de génotoxicité se sont avérés en partie positifs. Les résultats clastogènes pourraient être dus à des mécanismes indirects tels que le stress oxydatif et l'inhibition des HDAC. Les dommages à l'ADN causés par le valproate et potentiellement transmissibles à la progéniture n'ont pas été discutés précédement. Même s'il existe une plausibilité biologique que des mutations géniques induites au niveau des spermatozoïdes puissent être transmises aux progénitures, les tests de mutations géniques réalisés jusqu'à présent étant négatifs, il est peu probable qu'une transmission ait lieu. Ces tests ont été effectués sur des cellules de tissus somatiques mais il n'est pas exclu qu'un effet clastogène sur les cellules germinales soit à l'origine de lésions chromosomiques pouvant entraîner la transmission de mutations à la progéniture. La capacité des spermatozoïdes présentant des aberrations chromosomiques à féconder un ovule et à donner naissance à un zygote *via*ble mais porteur de modifications génétiques n'est à l'heure actuelle pas connue. C'est dans ce contexte que le Comité d'évaluation des risques en pharmacovigilance (PRAC) en 2018 a recommandé de clarifier le potentiel clastogène du valporate (EMA, 2018).

Tableau 6 : Synthèse des données de génotoxicité *in vivo* (Anonyme, Étude industrielle, 1999 ; EMA, 2018)

Type d'essai	Espèces ou type de cellules	Doses	Durée du traitement	Résultats	Référence
Acide valproïque					
Test d'aberrations chromosomiques	Moelle osseuse de rats Long-Evans (n = 5/groupe) Rats Sprague-Dawley (n = 5/groupe)	0, 65, 150 et 350 mg/kg/j Voie orale	5 jours	Pas induction de lésion chromosomique	Anonyme, Étude industrielle, 1999 ; EMA, 2018
	Moelle osseuse de souris swiss albinos mâles (n = 10/groupe)	0, 100 mg/kg IP	21 jours	Augmentation incidence des aberrations chromosomiques (structurelles et numériques) → effet clastogène et aneugène Diminution de l'incidence par la Vitamine E	Abdella *et al.*, 2014 citée dans EMA, 2018
Test de dominance létale	Souris ICR (n = /groupe)	0, 65, 150 et 350 mg/kg/j Voie orale	5 jours	Pas de modification dans le taux de résorption et d'implantations	Anonyme, Etude industrielle, 1999 ; EMA, 2018
Valproate de sodium					
Test du micronoyau	Sang périphérique de souris BALB/c	100 mg/kg IP	GD12-14	Augmentation incidence des réticulocytes micronucléés	Fucic *et al.*, 2010
	Sang périphérique de jeunes souris Swiss (24-28 jours) et des rats mâles Sprague-Dawley jeunes (21-24 jours) et adultes	500 mg/kg IP	3 jours	Augmentation incidence des réticulocytes micronuclés chez les jeunes souris	Ahmad *et al.*, 2013
Test des comètes	Sperme de Souris Swiss albinos	100, 200 et 400 mg/kg IP	28 jours	Augmentation lésion à l'ADN à 400 mg/kg associée à une diminution du compte spermatique, du poids des testicules et de l'épididyme, des anomalies de la tête des spermatozoïdes, un stress oxydatif et 8-oxo-dG	Khan *et al.*, 2011

3.7.3 Données génétiques chez l'Homme

Des augmentations de l'incidence des aberrations chromosomiques dans les tests d'échanges de chromatides sœurs (SCE) ou d'aberrations chromosomiques (Hu *et al.*, 1990 ; Taneja *et al.*, 1992) ont été observées chez des patients épileptiques en monothérapie traités par du valproate, par rapport à des témoins en bonne santé. Cependant, les résultats de ces études sont contradictoires chez les patients épileptiques traités au valproate par rapport aux patients non traités atteints d'épilepsie. Ainsi, une légère augmentation de l'incidence de SCE (statistiquement significatif) et des aberrations chromosomiques (non statistiquement significative) a été observée chez 20 enfants épileptiques traités avec du valproate pendant 6 à 52 mois par rapport à des enfants témoins appariés en bonne santé ou par rapport à des enfants épileptiques non traités avec du valproate et chez des enfants épileptiques étant leur propre témoin avant mise en place du traitement (c'est à dire 10 enfants épileptiques avant et après traitement par le valproate pendant 6 à 7 mois) (Hu *et al.*, 1990). Hu *et al*. ont également examiné 10 enfants épileptiques avant et après le traitement au valproate pendant 6-7 mois et ont observé une augmentation statistiquement significative de SCE après traitement par valproate. Neuf enfants sains dont les lymphocytes ont été exposés *in vitro* au valproate de sodium (5-20 µg/mL) présentaient une augmentation significative de SCE. En revanche, alors qu'une augmentation de l'incidence de SCE a été rapportée dans les lymphocytes issus de patients traités par du valproate par rapport à des témoins sains, aucune augmentation de SCE n'a été constatée dans les lymphocytes de patients (n = 20) traités par du valproate en monothérapie pendant plus de 6 mois par rapport à des patients non traités (sauf des remèdes traditionnels indiens) (Taneja *et al,* 1992). **Ainsi, l'EMA n'a pas pu tirer de conclusion et a recommandé de poursuivre les recherches.**

3.7.4 Conclusion

A ce jour, les données disponibles ne permettent pas de conclure sur le potentiel génotoxique du valproate. Suite à une évaluation européenne par le Comité d'évaluation des risques en pharmacovigilance (PRAC) sur les aspects grossesse et troubles neurodéveloppementaux du valproate, l'EMA a recommandé de réaliser des tests de génotoxicité sur cellules germinales dans le but d'évaluer l'impact du risque transgénérationnel et l'exposition *via* le père (EMA, 2018). Le comité d'experts du PRAC a émis des recommandations au regard de la clarification du potentiel mutagène et clastogène. Le comité a demandé de reconduire le test d'Ames selon les lignes directrices OCDE en incluant la souche *Salmonella thyphimurium* TA102 et de conduire un test de mutations géniques sur cellules de lymphome de souris *in vitro* (MLA). Les résultats de ces tests *in vitro* réalisés conformément aux recommandations de l'OCDE sont en cours d'analyse par le PRAC. En effet, les études citées ci-dessus ainsi que l'absence d'effet mutagène laissent penser à un mécanisme indirect résultant d'un stress oxydant et de l'inhibition des HDAC (effet considéré comme épigénétique). En l'absence de preuve d'effets génotoxiques directs (formation d'adduits à l'ADN, mutations géniques, effet clastogènes sans effet aneugène), le mécanisme (de génotoxicité) du valproate peut être considéré comme indirect.

3.8 Cancérogénicité

3.8.1 Données chez l'Homme

A ce jour, il n'existe pas de donnée indiquant que le valproate ou ses dérivés possède un effet cancérogène chez l'Homme.

3.8.2 Données chez l'animal

Deux études de cancérogénicité ont été réalisées chez le rat Sprague Dawley et la souris ICR exposées *via* l'alimentation au valproate (Annexe 17). L'étude chez les rats a mis en évidence une augmentation de l'incidence de fibrosarcomes chez les mâles, ainsi que d'autres types de tumeurs (carcinomes et adénocarcinomes mammaires, adénomes surrénaliens, et adénomes hypophysaires chromophobes, phéochromocytomes). Chez la souris, l'incidence des adénomes et carcinomes hépatiques, des adénomes pulmonaires et des adénomes et carcinomes pulmonaires était augmentée. Les auteurs ont également observé des tumeurs hypophysaires, mammaires, surrénaliennes et des organes hématopoïétiques mais dont les incidences étaient semblables entre les témoins et les animaux traités. Les tumeurs observées chez le rat (augmentation de l'incidence des fibrosarcomes chez les mâles) et la souris (augmentation de l'incidence des tumeurs hépatiques et pulmonaires chez les mâles) ont été considérées par les auteurs comme non liées au valproate car leurs incidences étaient faibles par rapport aux témoins, la période de latence n'était pas écourtée et parce que l'augmentation d'incidence n'était observée que chez les mâles (Anonyme, Étude industrielle, 1999).

Le potentiel cancérogène du valproate de calcium a été évalué chez des rats Wistar exposés pendant 104 semaines *via* l'alimentation (Watkins *et al.,* 1992). Les incidences des adénocarcinomes de l'utérus et du col de l'utérus étaient augmentées chez les rattes traitées (respectivement 8, 20, 14 et 32 % à 0, 125, 250 ou 500 mg/kg/j).

En 2014, Stakisaitis *et al.* ont étudié la tumorigénicité du valproate chez des souris BalB/c mâles et femelles avec ou sans prétraitement à l'uréthane (n = 120 ; 0,4 % dans l'eau pendant 6 mois). Les groupes (mâles et femelles) traités seulement au valproate n'ont pas présenté d'augmentation de cas de tumeur comparé au groupe non traité. Par contre, le valproate augmente la tumorigénicité pulmonaire de l'uréthane chez les mâles uniquement (augmentation du nombre de tumeurs chez 100% des animaux). Dans un second travail, sur le même modèle, ils montrent que le valproate diminue les adénomes chez les femelles ovariectomisées (Stakisaitis *et al*., 2015).

La revue de la littérature montre des résultats équivoques et ne permet pas de conclure à un effet cancérogène du valproate seul chez l'animal.

3.9 Conclusion

La revue des études a mis en évidence 2 types d'effets indésirables majeurs du valproate :

- des effets malformatifs et neurodéveloppementaux en cas d'exposition *in utero*. Chez l'Homme, les effets malformatifs sont observés dès 200 mg/j et les effets

neurodéveloppementaux dès 800-1000 mg/j. Ces effets sont observés avec une relation dose-réponse et sont également observés chez l'animal ;

- de nombreux effets indésirables suite à une exposition chronique, en particulier une hépatotoxicité, une neurotoxicité, des troubles métaboliques et hormonaux et des effets sur la fertilité. Chez l'Homme, ces effets sont observés à des doses situées dans la fourchette thérapeutique, souvent dès la plus faible posologie, soit 10 mg/kg/j (posologie quotidienne initiale moyenne). Aucune étude chez l'Homme n'a permis d'identifier de relation dose-réponse pour ces effets.

Il n'existe pas d'étude aussi bien chez l'Homme que chez l'animal réalisée à des doses infrathérapeutiques. Ainsi, il n'est pas possible d'exclure la survenue d'effets indésirables à des doses plus faibles.

4 Valeurs toxicologiques de référence

Une valeur toxicologique de référence, ou VTR, est un indice toxicologique qui permet de qualifier ou de quantifier un risque pour la santé humaine. Elle établit le lien entre une exposition à une substance toxique et l'occurrence d'un effet sanitaire indésirable. Les VTR sont spécifiques d'une durée d'exposition (aiguë, subchronique ou chronique) et d'une voie d'exposition (orale ou respiratoire, cutanée) et parfois du type d'effet sanitaire (reprotoxicité, cancérogénicité). La construction des VTR diffère en fonction des connaissances ou des hypothèses formulées sur les mécanismes d'action des substances. Actuellement, l'hypothèse par défaut est de considérer une relation monotone entre l'exposition (ou la dose) et l'effet (ou la réponse). En l'état actuel des connaissances et par défaut, on considère généralement que, pour les effets non cancérogènes, la toxicité ne s'exprime qu'au-delà d'un seuil de dose (Anses, 2017a).

En pratique, la construction de la VTR à seuil comprend les étapes suivantes :

- recenser et analyser les données de toxicité disponibles, sur la base d'études épidémiologiques et/ou expérimentales ;
- identifier le ou les organes cibles et l'effet critique ;
- identifier l'hypothèse de construction, à seuil ou sans seuil de dose, en fonction du mode d'action toxique de la substance ;
- choisir une étude clé de bonne qualité scientifique permettant généralement d'établir une relation dose – réponse ;
- définir une dose critique chez l'Homme ou l'animal à partir de cette étude, éventuellement dans le cas d'une dose critique obtenue chez l'animal, ajuster cette dose à l'Homme ;
- pour une VTR à seuil, appliquer des facteurs d'incertitude à cette dose critique de manière à dériver une VTR applicable à l'ensemble de la population.

4.1 Recueil des valeurs toxicologiques de référence

4.1.1 VTR établies par des bureaux d'étude

L'élaboration des VTR suit une approche très structurée et exigeante qui implique des évaluations collectives par des groupes de spécialistes dans plusieurs disciplines : statistiques, toxicologie, santé humaine et animale, *etc*.

Deux bureaux d'études ont élaboré des VTR pour le valproate: un premier en 2015 et un second en 2017 (Tableau 7).

En 2015, EQUITOX a proposé une VTR par voie respiratoire de 2,02 $mg.m^{-3}$ basée sur des risques de malformations congénitales chez les enfants de mères traitées par du valproate et substances apparentées (valpromide, divalproate) pendant la grossesse (anomalies du tube neural, dysmorphies faciales, fentes labiales et palatines, craniosténoses, anomalies cardiaques, rénales et urogénitales, anomalies des membres). Selon l'étude de Bromfield *et al.* (2008) retenue par EQUITOX, la dose journalière moyenne reçue par les patientes ayant eu un nouveau-né indemne de malformation congénitale est de 902 ± 497 mg/j (n = 254 grossesses). EQUITOX a retenu comme dose critique la borne inférieure de l'intervalle de confiance (405 mg/j = 902 - 497), soit 5,7 mg/kg/j

en considérant un poids de 70 kg. Une transposition voie à voie a été réalisée pour déterminer une concentration par inhalation en prenant en compte le poids corporel de 70 kg et le volume respiratoire de 20 m^3/j par défaut. Enfin, un facteur d'incertitude (UF) de 10 a été appliqué pour prendre en compte le manque de données permettant d'évaluer complètement le risque d'autisme et de troubles du spectre autistique. Aucun facteur d'incertitude n'a été appliqué pour la variabilité interindividuelle (UF_H), considérant que l'étude clé concerne une population sensible (femmes en âge de procréer, enceintes et généralement atteintes d'épilepsie).

En 2017, le CEHTRA a construit 3 VTR par voie orale : deux VTR reprotoxiques, une fondée sur des données humaines et l'autre sur des données animales, et une VTR chronique.

La VTR reprotoxique par voie orale fondée sur des données humaines de 0,09 mg/kg/j a été construite à partir d'une dose posologique de 600 mg/j. La méta-analyse de Meador *et al.* (2008) montre que 10,73% des enfants de femmes épileptiques exposées au valproate en monothérapie présentent des malformations congénitales ($IC_{95\%}$ = 8,16 - 13,29). Dans la population générale, le risque de malformations majeures est d'environ 2-3%. Selon l'EMA (2014), l'effet dépend de la dose, mais une dose en dessous de laquelle il n'existe aucun effet adverse (NOAEL) ne peut être établie en l'état actuel des connaissances. Bromfield *et al.* (2008) ont suivi 284 grossesses exposées au valproate dont 30 ont abouti à des malformations congénitales majeures chez le nouveau-né. Les auteurs notent une tendance à une diminution importante des malformations lorsque la dose est inférieure à 750 mg/j, sans par ailleurs pouvoir identifier de NOAEL. Ainsi, la dose clinique initiale (600 mg/j selon le CEHTRA) a été choisie comme étant la dose la plus faible utilisée pendant la grossesse pour laquelle une augmentation du risque tératogène ne peut pas être exclue (LOAEL = 8,5 mg/kg/j en considérant un poids de 70 kg). Un facteur d'incertitude de 100 a été appliqué : 10 pour la variabilité interindividuelle (UF_H) et 10 pour l'utilisation d'un LOAEL (UF_L) conduisant à une VTR de 0,085 mg/kg/j.

La VTR reprotoxique par voie orale de 0,545 mg/kg/j fondée sur une étude animale décrite dans le rapport industriel (1999) a été construite à partir d'un NOAEL de 50 mg/kg/j. Dans cette étude de toxicité sur le développement prénatal (segment II), des rates Wistar gestantes (n = 20/dose) ont été exposées du 7e au 13e jour de gestation (GD) à 0, 50, 100, 200, 400 et 600 mg/kg/j de valproate (Annexe 14).

Une augmentation des résorptions et une diminution du poids fœtal ont été observées aux deux plus fortes doses. Dès 100 mg/kg/j, une augmentation des incidences d'anomalies (vertèbres cervicales incomplètes et côtes surnuméraires, retard d'ossification) a été mise en évidence. Le nombre d'anomalies a été augmenté à partir de 400 mg/kg/j (anomalies squelettiques, aberrations structurelles des vertèbres). Un ajustement allométrique a été réalisé afin d'obtenir une dose équivalente humaine en utilisant la formule de l'US EPA (2011)[11]. Un facteur d'incertitude de 25 a

[11] Dose critique $_{\text{équivalente humaine}}$ = Dose critique $_{\text{animal}}$ x (poids $_{\text{animal}}$/poids $_{\text{Homme}}$)$^{1/4}$

été appliqué pour tenir compte de la composante toxicodynamique de la variabilité inter-espèce (UF_{A-TD} = 2,5) et de la variabilité interindividuelle (UF_H = 10).

Le CEHTRA (2017) a également construit une VTR chronique par voie orale de 0,93 mg/kg/j fondée sur une étude subchronique (Anonyme, Étude industrielle, 1999) (Annexe 9). Les rats Sprague-Dawley (n = 10/sexe/dose) ont été exposés par gavage pendant 6 mois à 0, 100, 230 ou 540 mg/kg/j de valproate. À 540 mg/kg/j, les auteurs ont observé des troubles neurologiques (sédation, ataxie locomotrice) immédiatement après administration, une diminution de gain de poids corporel, de la consommation alimentaire et d'eau un mois après le début de l'étude, une diminution des leucocytes et des protéines sériques, une augmentation du poids du foie et des reins et une diminution du poids du thymus et des testicules, une atrophie des follicules spléniques et une prolifération des cellules réticulaires. Aucun effet n'a été observé aux deux plus faibles doses (NOAEL = 230 mg/kg/j). Un ajustement allométrique a été réalisé pour obtenir une dose équivalente humaine en appliquant la formule de l'US EPA (2011) puis un facteur d'incertitude de 75 a été appliqué (UF_{A-TD} = 2,5 ; UF_H = 10 ; UFs = 3). Le CEHTRA a également calculé une VR chronique par voie orale pour les travailleurs, fondée sur une toxicité testiculaire observée chez des chiens exposés pendant 12 mois (NOAEL = 90 mg/kg/j). Après ajustement allométrique et application d'un facteur d'incertitude de 25 (UF_{A-TD} = 2,5 ; UF_H = 10), le CEHTRA a obtenu une VTR de 2,27 mg/kg/j, moins conservatrice que celle calculée ci-dessus et a considéré que la VTR de 0,93 mg/kg/j protégeait également des effets testiculaires.

Pour chacune de ces VTR, le CEHTRA (2017) a réalisé une transposition voie à voie selon la méthode proposée par l'ECHA (2012) pour obtenir une VTR :

- par contact cutané, en multipliant la dose critique par voie orale par le rapport du taux d'absorption par voie orale chez le rat (100%) sur le taux d'absorption cutanée chez l'Homme (100% par défaut) ;
- par voie respiratoire, en multipliant la dose critique par voie orale par le rapport du taux d'absorption par voie orale chez le rat (100%) sur le taux d'absorption par inhalation chez l'Homme (100% par défaut) et divisé par le volume respiratoire standard chez le rat (1,15 m^3/kg/j par défaut).

Le CEHTRA a attribué à chaque VTR un niveau de confiance moyen.

Le CEHTRA a retenu les VTR les plus conservatrices, à savoir les VTR construites sur la base des données humaines : 0,09 mg/kg/j pour les voies orale et cutanée et 0,3 $mg.m^{-3}$ pour la voie respiratoire. Ces VTR ont été utilisées pour mener une EQRS pour les riverains et les professionnels travaillant à proximité du site.

Sur la base des recommandations de l'Anses réalisées après l'analyse critique de ces VTR (Anses, 2018), la société AECOM, pour le compte de Sanofi, a proposé des nouvelles VTR chroniques par voie respiratoire, orale et cutanée fondées sur la dose posologique minimale de 10 mg/kg/j, respectivement de 0,035 mg/m^3, 0,01 mg/kg/j et 0,01 mg/kg/j (INERIS, 2018).

Tableau 7 : Synthèse des VTR élaborées pour le valproate de sodium (voie respiratoire, orale et cutanée)

Organisme	Type de VTR	Effet critique (étude clé)	Concentration critique	UF	VTR
EQUITOX (2015)	VTR reprotoxique par voie respiratoire	Augmentation des malformations congénitales chez l'Homme Bromfield *et al.* (2008)	NOAEL = 405 mg/j = 5,7 mg/kg/j <u>Transposition voie à voie</u> NOAEC = NOAEL x 70 kg/20 m^3 = 20,25 $mg.m^{-3}$	10 UF_H = 1 UF_D = 10	2,02 $mg.m^{-3}$
CEHTRA (2017)	VTR reprotoxique par voie orale à partir de données humaines	Malformations congénitales chez 10,73% des enfants de femmes épileptiques exposées au valproate en monothérapie Meador *et al.* (2008), Bromfield *et al.* (2008) et EMA (2014)	Dose posologique = 600 mg/j LOAEL = 8,5 mg/kg/j	100 UF_H = 10 $UF_{L/B}$ = 10	0,09 mg/kg/j Niveau de confiance : moyen
	VTR reprotoxique par voie cutanée à partir de données humaines		Dose posologique = 600 mg/j LOAEL = 8,5 mg/kg/j <u>Transposition voie à voie</u> $LOAEL_{cutané}$ = $LOAEL_{VO}$ x $Abs_{orale\ Homme}$/ $Abs_{cutanée\ Homme}$ = 8,5 mg/kg/j		0,09 mg/kg/j Niveau de confiance : moyen
	VTR reprotoxique par voie respiratoire à partir de données humaines		Dose posologique = 600 mg/j LOAEL = 8,5 mg/kg/j <u>Transposition voie à voie</u> LOAEC = $LOAEL_{VO}$ x $Poids_{Homme}$/$Abs_{inh\ Homme}$ = $LOAEL_{VO}$ x 70 kg/20 m^3/j = 29,75 $mg.m^{-3}$		0,3 $mg.m^{-3}$ Niveau de confiance : moyen

Organisme (année)	Type de VTR	Effet critique (étude clé)	Concentration critique	UF	VTR
CEHTRA (2017)	VTR reprotoxique par voie orale à partir de données animales	Augmentations des résorptions et des anomalies (vertèbres cervicales incomplètes et côtes surnuméraires, retard d'ossification, anomalies squelettiques, aberrations structurelles des vertèbres et des côtes) et diminution du poids fœtal chez le rat Étude de toxicité développementale chez des rats exposés par voie orale de GD 7-13 (non publiée)	NOAEL = 50 mg/kg/j <u>Ajustement allométrique</u> $NOAEL_{HED}$ = NOAEL x (poids $_{animal}$/poids $_{Homme}$)$^{1/4}$ = 50 x (0,3857 / 70)$^{1/4}$ = 13,6 mg/kg/j	25 UF_{A-TD} = 2,5 UF_H = 10	0,545 mg/kg/j Niveau de confiance : moyen
	VTR reprotoxique par voie cutanée à partir de données animales		$NOAEL_{VO}$ = 50 mg/kg/j <u>Transposition voie à voie</u> $NOAEL_{cutané}$ = $NOAEL_{VO}$ x Abs $_{orale\ rat}$/Abs $_{cutanée\ Homme}$ = 50 mg/kg/j <u>Ajustement allométrique</u> $NOAEC_{HEC}$ = NOAEL x (poids $_{animal}$/poids $_{Homme}$)$^{1/4}$ = 50 x (0,3857 / 70)$^{1/4}$ = 13,6 mg/kg/j	25 UF_{A-TD} = 2,5 UF_H = 10	0,545 mg/kg/j Niveau de confiance : moyen
	VTR reprotoxique par voie respiratoire à partir de données animales		NOAEL = 50 mg/kg/j <u>Transposition voie à voie</u> NOAEC = NOAEL/Volume respiratoire $_{rat}$ x (poids $_{Homme}$ /Abs $_{inh\ Homme}$) = NOAEL/ 1,15 m^3/kg/j x 100%/100% = 43,5 $mg.m^{-3}$	25 UF_{A-TD} = 2,5 UF_H = 10	1,74 $mg.m^{-3}$ Niveau de confiance : moyen

Organisme (année)	Type de VTR	Effet critique (étude clé)	Concentration critique	UF	VTR
CEHTRA (2017)	VTR chronique par voie orale	Troubles neurocomportementaux, diminution du gain de poids corporel et de la consommation alimentaire et augmentation du poids du foie, des reins et diminution du poids du thymus et des testicules Étude de toxicité répétée chez des rats exposés 6 mois (étude non publiée)	NOAEL = 230 mg/kg/j <u>Ajustement allométrique</u> $NOAEL_{HED}$ = NOAEL x (poids $_{animal}$/poids $_{Homme}$)$^{1/4}$ = NOAEL x (0,6/70)$^{1/4}$ = 69,98 mg/kg/j	75 UF_{A-TD} = 2,5 UF_H = 10 UF_S = 3	0,93 mg/kg/j Niveau de confiance : moyen
	VTR chronique par voie cutanée		NOAEL = 230 mg/kg/j <u>Transposition voie à voie</u> NOAEL $_{cutané}$ = $NOAEL_{VO}$ x Abs $_{orale\ rat}$/ Abs $_{cutanée\ Homme}$ = 230 mg/kg/j <u>Ajustement allométrique</u> NOAEL $_{cutané\ HED}$ = NOAEL $_{cutané}$ x (poids $_{animal}$/poids $_{Homme}$)$^{1/4}$ = 230 x (0,6 / 70)$^{1/4}$ = 68,98 mg/kg/j		0,93 mg/kg/j Niveau de confiance : moyen
	VTR chronique par voie respiratoire		NOAEL = 230 mg/kg/j <u>Transposition voie à voie</u> NOAEC = (NOAEL/Volume respiratoire $_{rat}$) x (poids $_{Homme}$ /Abs $_{inh\ Homme}$) = NOAEL/ 1,15 m^3/j x 100%/100% = 200 $mg.m^{-3}$		2,67 $mg.m^{-3}$ Niveau de confiance : moyen

4.1.2 Analyse de l'Anses

En juin 2018, l'Anses a réalisé une analyse critique des VTR élaborées pour le compte de Sanofi Chimie et plus particulièrement de celle utilisée dans le cadre de son EQRS (Anses, 2018).

L'Anses n'a pas remis en cause le choix d'une VTR à seuil au vu de l'absence de potentiel cancérogène mis en évidence dans les données analysées. Néanmoins, l'Anses ne retient pas les VTR élaborées à partir des données animales ou humaines par EQUITOX (2015) et par le CEHTRA (2017) car de nombreuses données chez l'Homme disponibles dans la littérature n'ont pas été prises en compte lors de la construction de ces VTR. La VTR fondée sur la dose posologique minimale doit être revue au regard des nouvelles études publiées et des effets observés. Des effets neurodéveloppementaux et néfastes sur la reproduction pourraient apparaître à des doses plus faibles que celles induisant des malformations congénitales.

De plus, les experts rappellent que malgré un grand nombre de données existantes, aucune dose minimale en dessous de laquelle des effets sur la reproduction et le développement sont susceptibles de ne pas se produire, n'a pu être identifiée. Il faut également noter que la posologie minimale utilisée par le CEHTRA ne correspond pas à la posologie minimale administrée : la plus faible dose administrée est de 10-15 mg/kg/j en posologie initiale (Vidal, 2018). Les doses sont ensuite augmentées jusqu'à la posologie optimale.

Ainsi, l'Anses s'est engagée dans la construction de VTR pour le valproate. Au vu des effets décrits dans le chapitre précédent et des durées d'application des VTR, deux types de VTR seront élaborées : d'une part des VTR chroniques et d'autre part des VTR reprotoxiques. De manière générale, il est important de noter que les VTR basées sur des effets tératogènes (dite VTR reprotoxiques) s'appliquent sur une durée d'exposition maximale de 24 h. Cette approche nécessite donc de s'assurer que la VTR doit être toujours respectée et ce de manière répétée sur le long terme.

4.2 Proposition de VTR reprotoxiques par voie orale et par inhalation par l'Anses

4.2.1 Construction de VTR reprotoxique par voie orale

4.2.1.1 Choix de l'effet critique

Suite à une exposition *in utero*, le valproate entraîne des malformations congénitales majeures (MCM) et des effets neurodéveloppementaux (troubles du spectre autistique, TDAH, troubles cognitifs). Ces malformations congénitales et ces effets neurodéveloppementaux dépendent de la dose sans qu'il soit possible d'identifier une dose n'induisant pas d'effet adverse sur la base des données disponibles. En effet, les données disponibles chez l'Homme sont issues de suivi thérapeutique et/ou de pharmacovigilance et concernent des utilisations à des doses thérapeutiques, c'est-à-dire des doses induisant les effets souhaités dans le cadre d'une thérapie.

Chez l'Homme, le valproate en monothérapie entraîne un syndrome polymalformatif avec un taux de prévalence de près de 11% (Tableau 4). Les malformations les plus fréquentes sont les cardiopathies, les anomalies de fermeture du tube neural (spina bifida essentiellement), les hypospadias, les malformations rénales, les malformations des membres (atteintes réductionnelles notamment préaxiales, ectromélies, arachnodactylies, …), les fentes labiales et/ou palatines, les craniosténoses (notamment trigonocéphalies) et les dysmorphies faciales caractéristiques (philtrum long bombé, oreilles bas implantées, plis épicanthiques, …). Ce risque malformatif existe même à faible posologie (200 mg/j). Des effets tératogènes sont également présents chez les animaux de laboratoire.

Les effets neurodéveloppementaux ont été décrits chez des enfants de mères exposées au valproate pendant la grossesse à des doses de 800-1000 mg/j, en particulier des troubles cognitifs (retards mentaux) et des troubles psychiatriques (troubles du spectre autistique, TDAH, troubles cognitifs).

Les données concernant les effets malformatifs survenant aux doses les plus faibles étant les mieux étayées, le CES a décidé de retenir comme effet critique les malformations congénitales majeures chez les nouveau-nés de mères exposées lors de leur grossesse.

4.2.1.2 Choix de l'étude clé

Selon la méthode d'élaboration des VTR de l'Anses (Anses, 2017a), les données de bonne qualité chez l'Homme sont préférées aux données obtenues sur l'animal. De nombreuses études mettant en évidence des MCM induites par le valproate de sodium sont disponibles mais peu indiquent des niveaux de dose et de relation dose-réponse. Ces études sont recensées dans l'Annexe 13. Sur cette base et considérant, pour un même registre, uniquement l'étude la plus récente, les études épidémiologiques pouvant être utilisées pour établir une VTR (présence d'une relation dose-réponse, au moins 3 doses ou classes de doses) sont les suivantes : Tomson *et al.*, 2018, Vajda *et al.*, 2012, Thomas *et al.*, 2017, ANSM-CNAM (2018), Hernández-Díaz *et al.*,2012, Campbell *et al.* (2014), Samrén *et al.*,1999 et Kaneko *et al*. (1999).

L'étude de Tomson *et al.* (2018) a été retenue comme étude clé car :

- il s'agit d'une étude de cohorte prospective récente de bonne qualité, portant sur un grand nombre de grossesses (sur 21875 grossesses présentes dans le registre EURAP, 7355 ont

été incluses dans l'étude dont 1380 exposées au valproate), et dont le protocole est bien décrit (critères d'inclusion[12] et d'exclusion[13], suivi de grossesse[14], *etc*.) ;

- l'exposition est évaluée à partir des posologies journalières prescrites par les médecins/neurologues et prend bien en compte la fenêtre d'exposition, à savoir les 2 premiers mois de grossesse pendant l'organogenèse ;
- seules les MCM, définies comme des anomalies structurelles ayant une importance chirurgicale, médicale, fonctionnelle ou esthétique et classées conformément aux critères d'European Surveillance of Congenital Anomalies, ont été considérées dans le registre EURAP. Les malformations congénitales mineures étaient exclues. Les MCM ont été enregistrées par le médecin déclarant et classées, validées par un comité de classification *ad hoc* indépendant ;
- l'évaluation de la prévalence des MCM est réalisée en prenant en compte les malformations observées jusqu'à 12 mois après la naissance ;
- elle est robuste par la compilation des données de 45 pays d'Europe dont la France, d'Océanie, Asie, Amérique latine et d'Afrique. Ainsi, les données décrites dans les études de Thomas *et al*., 2017 (Kerala Registry of Epilepsy and Pregnancy), Vajda *et al*., 2014 (Australia Register of Antiepileptic Drugs in Pregnancy) et Campbell *et al*. (2014) (UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers) sont incluses dans l'étude de Tomson *et al*. (2018).

Cette étude présente néanmoins une limite, à savoir l'absence de témoins non épileptiques et non traités. En effet, les auteurs comparent les taux de MCM entre médicaments anticonvulsivants. La lamotrigine présente le plus faible taux de MCM.

4.2.1.3 Choix de la dose critique

Les données issues de l'étude de Tomson *et al.* (2018) mettent en évidence une relation dose-réponse entre l'incidence de MCM chez le fœtus et l'exposition *in utero* au valproate de sodium au cours de la grossesse (Tableau 8).

[12] Critères d'inclusion : Femmes en cours de grossesse, avant la 16e SA, traitées par des antiépileptiques pour toute indication au moment de la conception, dont l'issue de la grossesse n'est pas connue au moment de l'inclusion. Période considérée : 20 juin 1999 jusqu'au 20 mai 2016.

[13] Critères d'exclusion : dossiers rétrospectifs (issue de grossesse connue au moment de l'inclusion), issues inconnues et suivis incomplets, femmes non épileptiques, changement de traitement pendant la grossesse ou arrêt au 1er trimestre, polythérapies anticonvulsivantes ou autres traitements potentiellement tératogènes, comorbidités augmentant le risque malformatif (diabète, toxoplasmose, VIH), fausse-couches spontanées, interruptions de grossesse pour causes non malformatives, anomalies chromosomiques chez fœtus/enfants.

[14] Suivi de grossesse : 1 fois/trimestre, à la naissance et 12 mois après la naissance ; par le médecin qui a signalé la grossesse à l'inclusion

Tableau 8 : Résumé des données modélisées (Tomson *et al*., 2018)

Référence	Classe de dose au cours du 1er trimestre (mg/j)	Nombre de femmes enceintes exposées	Nombre de malformations congénitales majeures	Taux de malformation congénitale majeure ($IC_{95\%}$)
Tomson *et al.* (2018)	100 - ≤ 650	600	38	6,3% (4,5 – 8,6)
	> 650 - ≤ 1 450	666	75	11,3% (9,0 – 13,9)
	> 1 450 – 3 000	115	29	25,2% (17,6 – 34,2)

Dans l'étude de Tomson *et al.* (2018), il n'y a pas de groupe témoin non traité. Néanmoins, plusieurs études décrivent un taux de MCM dans une population témoin, soit constituée de femmes enceintes épileptiques non traitées, soit constituée de femmes enceintes non épileptiques et non exposées à des antiépileptiques (Tableau 9). Ces données indiquent que le risque de malformation chez des enfants de mères épileptiques non traitées et de mères non épileptiques non exposées est similaire. Les experts ont retenu les données chez des femmes non épileptiques non exposées issues d'une méta-analyse récente de bonne qualité réalisée par Weston *et al.* (2016) comme population de comparaison. La population prise en compte dans la méta-analyse de Weston *et al*. est similaire à celle d'EURAP.

Tableau 9 : Taux de malformations congénitales majeures chez des femmes enceintes épileptiques non traitées et dans la population générale

Référence (Pays)	Nombre de MCM	Nombre de mères non exposée	Taux de malformation ($IC_{95\%}$)
Femmes enceintes épileptiques non traitées			
Hernández-Díaz *et al.,* 2012 – Amérique du Nord	5	442	1,1% (0,37-2,8)
Veiby *et al.,* 2014 – Norvège	106	3773	2,8%
Veroniki *et al.*, 2017 – méta-analyse	228	7275	3,1% ; Me = 2,6% (écart interquartile : 0-9,2%)
Thomas *et al.*, 2017 – Kerala, Inde	11	311	3,45% (1,94–6,07)
Morrow *et al*., 2006 – Royaume-Uni	8	227	3,5% (1,8-6,8)
Artama *et al.*, 2005 – Finlande	ND	ND	prévalence 27,7/1000 naissances
Weston *et al.,* 2016 – Méta-analyse	31	1259	2,5%
Femmes enceintes non épileptiques non exposées (Population générale)			
Veiby *et al., 2*014 – Norvège	ND	ND	2,9%
Vajda *et al*., 2012 – Australie	34	127	3,15%
Vajda *et al*., 2019a – Australie	5	176	2,8%
Swedish Medical Birth Register (Tomson *et al.,* 2016)	ND	ND	2,1%
Thomas *et al.*, 2017 – Kerala, Inde	ND	ND	5,6% (3,34–9,11)
Meador *et al.,* 2008 Méta-analyse	4487	108084	4,2% (taux brut) 3,27% (1,37-5,17) (taux calculé avec modèle de Poisson)
Weston *et al.,* 2016 – Méta-analyse	47	1936	2,4%

Afin d'élaborer une benchmark dose (BMD), la relation dose-réponse a été modélisée à partir des données individuelles du registre EURAP utilisées dans l'étude de Tomson *et al.* (2018) à l'aide du logiciel R (version 3.6.1) dans lequel ont été implémentés le drc package (Model Selection and Model Fitting) et le bmd package (Benchmark Dose Estimation).

L'objectif de la démarche est d'estimer la concentration correspondant à un niveau de réponse défini ou à un pourcentage défini de réponse supplémentaire par rapport au témoin. Ce niveau ou ce pourcentage est appelé BMR pour Benchmark Response et correspond à un excès de risque de X%[15]. Ceci signifie qu'*a priori,* une augmentation relative de X% des MCM est biologiquement significative. La BMD est exprimée avec son intervalle de confiance (IC) à 95%. Les experts ont retenu la limite inférieure de l'IC à 95%.

Lors de la détermination de la limite inférieure de l'intervalle de confiance de la BMD (BMDL), plusieurs modèles mathématiques ont été testés. L'ajustement du modèle aux données est obtenu par le maximum de vraisemblance. Le modèle s'ajustant le mieux aux données expérimentales est le modèle log-logistique à 3 paramètres. Plusieurs BMD/BMDL ont été modélisées pour différents BMR (10%, 7,5%, 5%, 4%) et différents types de population témoin : des femmes épileptiques non traitées et des femmes non épileptiques non exposées issues de l'étude de Weston *et al.* (2016) (Tableau 10).

Tableau 10 : BMD et BMDL (mg/j) modélisées en fonction de la population témoin et du BMR

BMR	Benchmark Definition*	Témoin : femmes épileptiques non traitées – taux MCM = 2,5% (Weston *et al.*, 2016)			Témoin : femmes non épileptiques non exposées – taux MCM = 2,4% (Weston *et al.*, 2016)		
		BMD	BMDL	BMD/BMDL	BMD	BMDL	BMD/BMDL
10%	Extra risque	1105	764	1,45	1099	755	1,46
	Risque additionel	1089	742	1,47	1083	735	1,47
7,50%	Extra risque	917	523	1,75	908	512	1,77
	Risque additionel	900	503	1,79	892	492	1,81
5%	Extra risque	608	177	3,44	589	158	3,73
	Risque additionel	584	153	3,82	563	134	4,20
4%	Extra risque	243	Non estimable	/	Non estimable	Non estimable	/
	Risque additionel	Non estimable	Non estimable	/	Non estimable	Non estimable	/

* Le risque additionnel est défini par y(d)= p(d) – p(0) ; l'extra risque est défini par as y(d) = [p(d) – p(0)]/ [1 – p(0)]

Concernant le choix du BMR, l'Anses recommande habituellement un BMR de 1% pour les données quantales lors de l'utilisation de données issues d'une étude épidémiologique. En cas de forte

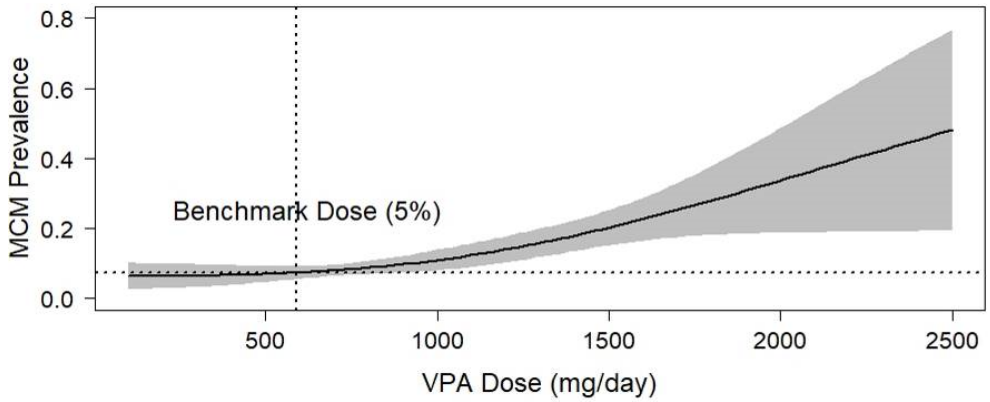
[15] Pour un BMR de 5 % en extra risque, cela correspond à un risque de 7,3% (5% = (P(d)-2,4%)/(100%-2,4%) → P(d) = 5,2%). Cela signifie que sur 100 femmes exposées, environ 10 femmes ont un enfant avec des MCM dont 7,3 sont dues au valproate.

dépendance au modèle, il est recommandé de retenir un BMR plus élevé qui donnera un résultat plus robuste. Ainsi, les modèles ne convergeant pas en dessous de 5%, il a été retenu pour l'estimation de la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% d'une dose correspondant à une augmentation de 5% de la réponse par rapport au groupe non exposé.

Les calculs de BMD ont été réalisés selon 2 hypothèses : le choix d'un BMR en extra risque ou en risque additionnel (additional risk). Un BMR en extra risque est retenu puisqu'il permet de prendre en compte la réponse au bruit de fond et ainsi de ne pas tenir compte des individus qui présentent une réponse sans être exposés[16].

Enfin, les experts ont retenu les femmes non épileptiques non exposées comme population témoin, l'objectif étant de modéliser une BMDL applicable en population générale.

Ainsi, les experts ont retenu comme dose critique **une $BMD_{5\%}L_{95\%}$ de 158 mg/j,** correspondant à **2,26 mg/kg/j** (en considérant un poids de 70 kg par défaut) (Figure 3).



[16] Crump (1984) a proposé deux mesures d'excès de risque du niveau d'augmentation de réponse pour les données quantales, le risque additionnel et l'extra risque.
Le risque additionnel est défini comme : AR(d) = P(d) – P(0)
Et l'extra risque comme ER(d) = [P(d) – P(0)] / [1 – P(0)]
avec P(d) = probabilité de réponse à la dose d
P(0) = probabilité de réponse en l'absence d'exposition (d = 0 = bruit de fond).
Le risque additionnel correspond à la proportion totale d'animaux/individus qui répondent en étant exposés à la dose d. Il s'agit d'une augmentation de la probabilité de réponse au-delà du bruit de fond.
L'extra risque correspond à la fraction d'animaux/individus qui répondent en étant exposés à la dose d parmi les animaux/individus qui ne répondent pas lorsqu'ils ne sont pas exposés.
L'extra risque est le risque additionnel divisé par la proportion d'animaux/individus qui n'ont pas d'augmentation de réponse lorsqu'ils ne sont pas exposés.
Lorsque la réponse à la dose 0 (bruit de fond) est proche de zéro, l'extra risque et le risque additionnel coïncident, mais uniquement pour des effets qui n'apparaissent pas spontanément.
Ces deux mesures du niveau de réponse diffèrent quantitativement dans la manière où elles intègrent différemment le bruit de fond. L'extra risque est utilisé par défaut comme BMR pour les données quantales par l'US EPA et l'EFSA.
A titre d'exemple, si une dose augmente une réponse de 0 à 1% dans un premier cas et de 90 à 91% dans un second cas, le risque additionnel sera de 1% dans les deux cas. Cependant, l'extra risque sera de 1% dans le premier cas, mais de 10% dans le second cas.

Figure 3 : Modélisation des malformations congénitales majeures induites par le valproate de sodium (dose de valproate en mg/j en fonction de la prévalence des malformations congénitales majeures en %)

4.2.1.4 Ajustement allométrique

Il n'est pas nécessaire de réaliser un ajustement allométrique, les données étant issues d'une étude chez l'Homme.

4.2.1.5 Choix des facteurs d'incertitude

Le calcul de la VTR à partir de la BMDL a été effectué à l'aide des facteurs d'incertitude suivants (Anses, 2017a) :

- variabilité inter-espèces (UF_A) : 1 car utilisation de données humaines ;
- variabilité interindividuelle (UF_H) : 10

Bien que les MCM soient observées chez des nouveau-nés de femmes épileptiques qui constituent une population spécifique, la valeur par défaut de 10 est utilisée. Ce facteur tient compte à la fois du peu de donnée d'exposition embryo-fœtale, des variations interindividuelles chez la femme enceinte et de la variabilité du ratio de concentration sanguine fœtus/mère entre 1,3 et 4,6 (Tisdale *et al.,* 1992 ; Johanessen *et al.*, 1992) ;

- utilisation d'un point de départ ($UF_{B/L}$) : 1 car modélisation conduisant à une BMDL ;
- insuffisance des données (UF_D) : 3

Les experts retiennent une valeur de 3 afin de prendre en compte l'absence de donnée pour des doses inférieures aux doses thérapeutiques.

Un facteur d'incertitude global de 30 est donc utilisé pour la construction de la VTR.

4.2.1.6 Proposition de VTR reprotoxique par voie orale

$$\mathbf{VTR_{\text{reprotoxique voie orale}} = 2{,}26 / 30 = 0{,}08\ mg.kg^{-1}.j^{-1}}$$

4.2.1.7 Niveau de confiance

Le niveau de confiance global **fort** a été attribué à cette VTR en se basant sur les critères suivants :

- niveau de confiance dans la nature et la qualité dans le *corpus* de données : moyen car de nombreuses études permettant d'étudier les effets induits par le valproate suite à une exposition *in utero* sont disponibles. Néanmoins, les experts ont souligné l'absence de donnée pour des doses inférieures aux doses thérapeutiques ;

- niveau de confiance dans le choix de l'effet critique et le mode d'action : fort. Les malformations congénitales majeures sont des effets avérés suite à une exposition *in utero* au valproate de sodium ;

- niveau de confiance de l'étude clé : fort. L'étude de Tomson *et al*. (2018) est une étude de cohorte prospective récente de bonne qualité, réalisée sur un grand nombre de grossesses et dont le protocole est bien décrit ;

- niveau de confiance dans le choix de la dose critique : fort (modélisation d'une BMDL à partir des données individuelles issues de l'étude de Tomson *et al*., 2018).

4.2.2 Construction de VTR reprotoxique par inhalation

En l'absence d'étude sur la voie inhalée, une transposition voie à voie est proposée pour construire une VTR reprotoxique pour la voie respiratoire. Ce calcul est basé sur une absorption par voie orale de 100% (cf. § 3.1.1) et une absorption par défaut de 100% pour la voie respiratoire (pour l'Homme comme pour l'animal). La dose critique établie chez l'Homme est convertie en dose critique en utilisant un volume d'air respiré sur 24 heures de 20 m^3 pour un poids moyen de 70 kg (ECHA, 2012).

$$\text{VTR voie respiratoire} = \text{VTR voie orale} \times 70\ \text{kg}/20\ \text{m}^3$$

$$\text{VTR}_{\text{reprotoxique}}\ \text{inhalation} = \mathbf{0{,}26\ mg.m^{-3}}$$

Le niveau de confiance d'une VTR construite par transposition voie à voie basée sur l'hypothèse par défaut d'une absorption de 100% pour la voie orale et la voie respiratoire (pour l'Homme comme pour l'animal) est considéré comme **faible**.

4.3 Proposition de VTR chroniques par voie orale et par inhalation par l'Anses

4.3.1 Choix de l'effet critique

Chez l'Homme, de nombreux effets indésirables sont observés après exposition au valproate aux doses thérapeutiques prescrites, notamment une hépatotoxicité, une neurotoxicité, des troubles métaboliques et hormonaux et des effets sur la fertilité. Les experts soulignent que l'ensemble de ces effets est observé aux doses thérapeutiques, seules doses pour lesquelles des données sont disponibles et de bonne qualité. Ils notent l'absence d'études chez l'Homme mettant en évidence une relation dose-réponse. **Ainsi, les experts ont retenu comme effet critique l'ensemble des effets indésirables observés aux doses thérapeutiques.**

4.3.2 Construction de VTR chronique par voie orale

4.3.2.1 Choix de l'étude clé et de la dose critique

Selon la méthode d'élaboration des VTR de l'Anses (Anses, 2017a), les données de bonne qualité chez l'Homme sont préférées aux données obtenues sur l'animal. De nombreuses études chez l'Homme, réalisées à des doses thérapeutiques, sont disponibles mais ne mettent pas en évidence de relation dose-réponse. Les études disponibles chez l'animal mettent en évidence des effets similaires mais à des niveaux d'exposition 100 fois plus élevés que chez l'Homme. De ce fait, les

experts ont retenu comme dose critique la limite inférieure de la dose posologique initiale moyenne (10-15 mg/kg/j), soit 10 mg/kg/j (Vidal, 2018).

4.3.2.2 Ajustement allométrique

Il n'est pas nécessaire de réaliser un ajustement allométrique, les effets considérés étant des effets indésirables observés chez l'Homme.

4.3.2.3 Choix des facteurs d'incertitude

Le calcul de la VTR à partir de la dose posologique minimale a été effectué à l'aide des facteurs d'incertitude suivants (Anses, 2017a) :

- variabilité inter-espèces (UF_A) : 1 car utilisation de données humaines ;
- variabilité interindividuelle (UF_H) : 10

Les effets indésirables étant observés chez une population particulière (personnes traitées par le valproate pour des pathologies neurologiques), la valeur par défaut de 10 est utilisée afin de prendre en compte la variabilité interindividuelle au sein de la population générale. Il existe une sensibilité de certaines populations présentant des pathologies ou déficits mitochondriaux et qui sont par conséquent plus vulnérables à l'action du valproate (Bellinge *et al.,* 2016) ;

- transposition subchronique à chronique (UF_S) : 1 car une dose thérapeutique est une dose qui prend en compte une exposition chronique ;
- utilisation du point de départ ($UF_{B/L}$) : 10 du fait de l'utilisation d'une dose thérapeutique à laquelle des effets indésirables sont déjà observés ;
- insuffisance des données (UF_D) : 3

Les experts retiennent une valeur de 3 afin de prendre en compte l'absence de donnée à des doses inférieures à des doses thérapeutiques.

Un facteur d'incertitude global de 300 est donc utilisé pour la construction de la VTR.

4.3.2.4 Proposition de VTR chronique par voie orale

$$\mathbf{VTR_{\text{chronique voie orale}} = 10 / 300 = 0{,}03\ mg/kg/j}$$

4.3.2.5 Niveau de confiance

Le niveau de confiance global **moyen** a été attribué à cette VTR en se basant sur les critères suivants :

- niveau de confiance dans la nature et la qualité dans le corpus de données : moyen. De nombreuses études ont étudié les effets du valproate suite à une exposition sur le long terme. Néanmoins, les experts ont souligné l'absence de donnée pour des doses inférieures aux doses thérapeutiques ;

- niveau de confiance dans le choix de l'effet critique et le mode d'action : fort. De nombreux effets ont été observés à la dose posologique minimum. La VTR élaborée protège donc d'une multitude d'effets ;

- niveau de confiance de l'étude clé : / (aucune étude clé n'a été sélectionnée) ;

- niveau de confiance dans le choix de la dose critique : faible. La dose posologique minimum a été retenue pour élaborer la VTR car les études disponibles ont mis en évidence une multitude d'effets aux doses thérapeutiques usuelles.

4.3.3 Construction de VTR chronique par inhalation

En l'absence d'étude sur la voie inhalée, une transposition voie à voie est proposée pour construire une VTR reprotoxique pour la voie respiratoire. Ce calcul est basé sur une absorption par voie orale de 100% (cf. § 3.1.1) et une absorption par défaut de 100% pour la voie respiratoire (pour l'Homme comme pour l'animal). La dose critique établie chez l'Homme est convertie en dose critique en utilisant un volume d'air respiré sur 24 heures de 20 m^3 pour un poids moyen de 70 kg (ECHA, 2012).

VTR voie respiratoire = VTR voie orale x 70 kg /20 m^3

$VTR_{chronique\ inhalation}$ = 0,12 mg/m^3

Le niveau de confiance d'une VTR construite par transposition voie à voie basée sur l'hypothèse par défaut d'une absorption de 100% pour la voie orale et la voie respiratoire (pour l'Homme comme pour l'animal) est considéré comme **faible**.

4.4 Conclusion VTR

Des VTR pour les effets chroniques d'une part et pour les effets reprotoxiques d'autre part, par voie orale et par inhalation sont proposées pour le valproate de sodium (Tableau 11).

La nature de la VTR (aiguë, subchronique, chronique) est déterminée en partie par la durée d'exposition des études toxicologiques mais également des besoins en évaluation de risques sanitaires. Pour rappel, dans le cadre des VTR et en lien avec les scénarios d'exposition généralement pris en compte en évaluation des risques sanitaires chez l'Homme, l'Anses distingue trois types de durée d'exposition :

- expositions aiguës, de 1 à 14 jours ;
- expositions subchroniques, de 15 à 364 jours ;
- expositions chroniques, à partir de 365 jours.

Les VTR chroniques sont utilisées pour protéger l'ensemble de la population, y compris les populations sensibles comme les enfants, des effets d'une substance à la suite d'une exposition chronique, c'est-à-dire de plus d'un an.

Concernant les VTR dites reprotoxiques, celles-ci sont basées sur des effets tératogènes observés à la suite d'une exposition *in utero.* Ces VTR reprotoxiques s'appliquent uniquement aux femmes enceintes ou en âge de procréer dans l'objectif de protéger le fœtus des effets d'une substance. Elles s'appliquent sur une durée d'exposition de 24 heures car, lors d'une grossesse, il peut suffire d'une exposition unique ou sur une seule journée pour provoquer une atteinte fœtale. Cette

approche nécessite donc de s'assurer que la VTR doit être toujours respectée et ce de manière répétée tout au long de la grossesse.

Tableau 11 : VTR reprotoxiques et chroniques par voies orale et respiratoire pour le valproate de sodium

Type de VTR	Effet critique (étude clé)	Concentration critique	UF	VTR
VTR reprotoxique par voie orale	Malformations congénitales majeures Tomson *et al.* (2018) : étude observationnelle	LOAEL = 100 mg/j $BMD_{5\%}L_{95\%}$ = 158 mg/j = 2,26 mg/kg/j	30 UF_A : 1 UF_H : 10 UF_L : 1 UF_S : 1 UF_D : 3	**0,08 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$** **Niveau de confiance : fort**
VTR reprotoxique par voie respiratoire		LOAEL = 1,43 mg/kg/j $BMD_{5\%}L_{95\%}$ = 158 mg/j = 2,26 mg/kg/j <u>Transposition voie à voie</u> $BMD_{5\%}C_{95\%}$ = $BMD_{5\%}L_{95\%}$ x 70kg/20m^3		**0,26 $mg.m^{-3}$** **Niveau de confiance : faible**
VTR chronique par voie orale	Ensemble des effets indésirables liés au traitement par le valproate	Dose posologique minimale moyenne : 10 mg/kg/j	300 UF_A : 1 UF_H : 10 UF_L : 10 UF_S : 1 UF_D : 3	**0,03 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$** **Niveau de confiance : moyen**
VTR chronique par voie respiratoire		Dose posologique minimale moyenne : 10 mg/kg/j <u>Transposition voie à voie</u> Concentration = dose posologique minimale x 70 kg/20 m^3 = 35 mg/m^3		**0,12 $mg.m^{-3}$** **Niveau de confiance faible**

5 Valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel

Le dispositif français d'établissement des VLEP comporte trois phases clairement distinctes :

- une phase d'expertise scientifique indépendante (seule phase confiée à l'agence) ;
- une phase d'établissement d'un projet règlementaire de valeur limite contraignante ou indicative par le ministère chargé du travail ;
- une phase de concertation sociale lors de la présentation du projet réglementaire au sein du Conseil d'Orientation sur les Conditions de Travail (COCT). L'objectif de cette phase étant de discuter de l'effectivité des valeurs limites et de déterminer d'éventuels délais d'application, fonction de problèmes de faisabilité technico-économique.

L'organisation de la phase d'expertise scientifique nécessaire à la fixation des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) a été confiée à l'Afsset dans le cadre du plan santé au travail 2005-2009 (PST), puis à l'Anses suite à la fusion de l'Afsset et de l'Afssa en 2010.

Les VLEP telles que recommandées par le CES sont des concentrations en polluants dans l'atmosphère des lieux de travail à ne pas dépasser sur une période de référence déterminée et en deçà desquels le risque d'altération de la santé est négligeable. Même si des modifications physiologiques réversibles sont parfois tolérées, aucune atteinte organique ou fonctionnelle de caractère irréversible ou prolongée n'est admise à ce niveau d'exposition pour la grande majorité des travailleurs. Ces concentrations sont déterminées en considérant que la population exposée (les travailleurs) est une population qui ne comprend ni enfants ni personnes âgées.

Ces concentrations sont déterminées par les experts du CES à partir des informations disponibles dans des études épidémiologiques, cliniques ou de toxicologie animale. L'identification de ces concentrations sécuritaires pour la santé humaine nécessitent généralement d'appliquer des facteurs d'incertitude[17] aux valeurs identifiées directement par les études. Ces facteurs permettent de prendre en compte un certain nombre d'éléments d'incertitude inhérents à la démarche d'extrapolation conduite dans le cadre d'une évaluation des effets sanitaires des substances chimiques sur l'Homme.

Trois types de valeurs sont recommandées par le CES :

- valeur limite d'exposition 8 heures : il s'agit de la limite de la moyenne pondérée en fonction du temps de la concentration atmosphérique d'un agent chimique dans la zone de respiration d'un travailleur au cours d'un poste de travail de 8 heures. Dans l'état actuel des connaissances scientifiques (en toxicologie, médecine, épidémiologie, etc.), la VLEP-8h est censée protégée d'effets sur la santé à moyen et long termes, les travailleurs exposés régulièrement et pendant la durée d'une vie de travail à l'agent chimique considéré.

[17] Le terme « *facteurs d'incertitude » peut également être retrouvé sous le terme facteurs d'ajustement, facteurs de sécurité ou facteur d'évaluation selon le domaine d'expertise. Ces différents termes peuvent être employés indifféremment dans d'autres documents de l'Anses. Ils recouvrent à la fois l'incertitude et la variabilité inhérente à l'extrapolation des données lors de l'élaboration de valeurs de référence.*

- valeur limite d'exposition à court terme (VLCT) : il s'agit de la limite de la moyenne pondérée en fonction du temps de la concentration atmosphérique d'un agent chimique dans la zone de respiration d'un travailleur sur une période de référence de 15 minutes pendant le pic d'exposition quelle que soit sa durée. Elle vise à protéger les travailleurs des effets néfastes sur la santé (effets toxiques immédiats ou à court terme, tels que des phénomènes d'irritation), dus à des pics d'exposition.
- valeur plafond : il s'agit de la limite de la concentration atmosphérique d'un agent chimique dans la zone de respiration d'un travailleur, qui ne doit être dépassée à aucun moment de la période de travail. Cette valeur est appliquée aux substances reconnues comme irritant fort ou corrosif ou pouvant causer un effet grave potentiellement irréversible, à très court terme.

Ces trois types de valeurs sont exprimés :

- soit en $mg.m^{-3}$, c'est-à-dire en milligrammes d'agent chimique par mètre cube d'air et en ppm (parties par million), c'est-à-dire en centimètres cube d'agent chimique par mètre cube d'air, pour les gaz et les vapeurs ;
- soit en $mg.m^{-3}$ uniquement, pour les aérosols liquides et solides ;
- soit en $f.cm^{-3}$, c'est-à-dire en fibres par cm^3 pour les matériaux fibreux.

La valeur de la VLEP-8h peut être dépassée sur de courtes périodes pendant la journée de travail à condition toutefois :

- que la moyenne pondérée des valeurs sur l'ensemble de la journée de travail ne soit pas dépassée ;
- de ne pas dépasser la valeur de la VLCT si elle existe.

En plus des VLEP, le CES évalue la nécessité d'attribuer ou non une mention « peau », lorsqu'une pénétration cutanée significative a été identifiée (Anses, 2017b). Cette mention indique la nécessité de prendre en compte la voie d'exposition cutanée dans l'évaluation de l'exposition et, le cas échéant, de mettre en œuvre des mesures de prévention appropriées (telles que le port de gants de protection). En effet, la pénétration cutanée des substances n'est pas prise en compte pour la détermination des niveaux de valeurs limites atmosphériques et peut donc potentiellement entraîner des effets sanitaires indépendamment du respect de ces dernières.

Le CES évalue également la nécessité d'attribuer ou non une mention « bruit » signalant un risque d'atteinte auditive en cas de co-exposition au bruit et à la substance en dessous des limites d'exposition recommandées afin que les préventeurs mettent en place des mesures appropriées (collective, individuelle et médicale) (Anses, 2017b).

Le CES évalue également les méthodes de référence applicables pour la mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail. La qualité de ces méthodes et leur applicabilité à la mesure des expositions aux fins de comparaison à une VLEP ont été évaluées notamment sur leur conformité

aux exigences de performance de la NF-EN 482[18] et de leur niveau de validation. Suite à cette évaluation, les méthodes peuvent être classées en différentes catégories :

- catégorie 1A : méthodes validées (l'ensemble des critères de performance sont satisfaits) ;
- catégorie 1B : méthodes partiellement validées (les critères essentiels de performance sont satisfaits) ;
- catégorie 2 : méthodes indicatives (des critères essentiels de validation ne sont pas suffisamment explicités, ou bien la méthode nécessite des ajustements devant faire l'objet d'une validation) ;
- catégorie 3 : méthodes non recommandées car inadaptées (des critères essentiels de validation ne sont pas remplis) ;
- catégorie 3* : méthodes non recommandées car non évaluables (des critères essentiels de validation ne sont pas documentés).

A noter que l'évaluation des méthodes de mesure sera réalisée dans un second temps et fera l'objet d'une actualisation du rapport.

5.1 Construction de la VLEP-8h

5.1.1 Choix de l'effet critique, de l'étude clé et de la concentration critique

Chez l'Homme, de nombreux effets indésirables sont observés après exposition par voie orale au valproate aux doses thérapeutiques prescrites, notamment une hépatotoxicité, une neurotoxicité, des troubles métaboliques et hormonaux et des effets sur la fertilité. Les études disponibles n'ont pas permis de mettre en évidence une dose sans effet, ni de relation dose-réponse. Ainsi, ces effets peuvent apparaitre dès la plus faible dose prescrite, soit 10 mg/kg/j (limite inférieure de la posologie quotidienne initiale moyenne) (Vidal, 2018).

Suite à une exposition *in utero*, le valproate entraîne un syndrome polymalformatif et des effets neurodéveloppementaux (troubles du spectre autistique, TDAH, troubles cognitifs) (cf. §3.5.2). Ces malformations congénitales majeures et ces effets neurodéveloppementaux dépendent de la dose mais, sur la base des données disponibles, il n'est pas possible d'identifier une dose n'induisant pas d'effet.

Les MCM ont été observées chez des enfants de mères exposées au valproate pendant la grossesse à des doses à partir de 200 mg/j tandis que les effets neurodéveloppementaux sont décrits aux doses de 800-1000 mg/j.

Les données concernant les effets malformatifs survenant aux doses les plus faibles décrites et étant de surcroit les mieux étayées, le CES a décidé de retenir comme effet critique les malformations congénitales majeures chez les nouveau-nés de mères exposées lors de leur grossesse comme effet critique pour construire la VLEP-8h.

[18] NF EN 482 : 2012 : Exposition sur les lieux de travail – Exigences générales concernant les performances des procédures de mesure des agents chimiques.

Ces effets ont été observés dans de nombreuses études mais peu indiquent des niveaux de dose et de relation dose-réponse (Annexe 14). Parmi les études disponibles, l'étude de Tomson *et al*. (2018) a été retenue comme étude clé. Celle-ci met en évidence une relation dose-réponse entre l'incidence de MCM chez le fœtus et l'exposition *in utero* au valproate de sodium au cours de la grossesse (Tableau 8). Les avantages et les limites de cette étude sont résumés dans le §4.2.1.2.

La relation dose-réponse a été modélisée à partir des données individuelles du registre EURAP utilisées dans l'étude de Tomson *et al.* (2018) afin d'élaborer une $BMD_{5\%}L_{95\%}$ de 158 mg/j (cf. §4.2.1.3).

Le CES retient cette $BMD_{5\%}L_{95\%}$ de 158 mg/j, équivalente à 2,26 mg/kg/j (en considérant un poids de 70 kg), comme point de départ pour l'élaboration de la VLEP-8h.

5.1.2 Transposition voie à voie

En l'absence d'étude pour la voie inhalée, une transposition voie à voie est proposée pour élaborer une VLEP-8h. Ce calcul est basé sur une absorption par voie orale de 100% (cf. §3.1.1) et une absorption par défaut de 100% par voie respiratoire chez l'Homme. La dose critique établie chez l'Homme est convertie en concentration critique en utilisant un volume respiratoire d'un travailleur de 10 m^3 pour un poids moyen de 70 kg (ECHA, 2012).

$$BMC_{5\%}L_{95\%} \text{ estimée } (mg.m^{-3}) = BMD_{5\%}L_{95\%} \times 70 \text{ kg}/10 \text{ m}^3$$

L'application de ce calcul conduit à une **$BMC_{5\%}L_{95\%}$ par inhalation de 15,8 $mg.m^{-3}$**.

5.1.3 Application des facteurs d'incertitude[19]

Le calcul de la VLEP-8h à partir de la $BMC_{5\%}L_{95\%}$ a été effectué à l'aide des facteurs d'incertitude suivants :

- variabilité interindividuelle : 5

La valeur de 5 est attribuée à ce facteur afin de tenir compte de la variabilité au sein de la population des travailleurs. Ce facteur tient compte à la fois du peu de données d'exposition embryo-fœtale, des variations interindividuelles chez la femme enceinte et d'un *ratio* de concentration sanguine fœtus/mère variant entre 1,3 et 4,6 (Tisdale *et al.,* 1992 ; Johanessen *et al.*, 1992) ;

- utilisation d'un point de départ : 1 ;
- transposition subchronique à chronique : 1 ;
- insuffisance de données : 3

[19] Le terme « *facteurs d'incertitude » peut également être retrouvé sous le terme facteurs d'ajustement, facteurs de sécurité ou facteur d'évaluation selon le domaine d'expertise. Ces différents termes peuvent être employés indifféremment dans d'autres documents de l'Anses. Ils recouvrent à la fois l'incertitude et la variabilité inhérente à l'extrapolation des données lors de l'élaboration de valeurs de référence.*

Les experts retiennent une valeur de 3 afin de prendre en compte l'absence de donnée pour des doses inférieures aux doses thérapeutiques.

Ainsi l'application d'un facteur d'incertitude global de 15 conduit à une VLEP-8h de 15,8/15 = 1,1 mg.m^{-3}.

Le CES recommande donc une VLEP-8h de 1,1 mg.m^{-3}, arrondie à 1 mg.m^{-3}. En l'absence d'effet spécifique attendu par le valproate de sodium sur les voies aériennes supérieures, le CES considère que la VLEP-8h est applicable à la fraction inhalable.

5.2 Construction de la VLCT-15min

Faute de donnée disponible quant aux effets toxiques à court terme du valproate, afin de limiter l'importance et le nombre de pics d'exposition, le CES recommande, conformément à sa méthodologie (Anses, 2017b), de ne pas dépasser, sur une période de 15 minutes, la valeur de 5 fois la valeur de la VLEP-8h recommandée, soit 5 mg.m^{-3}.

Ainsi, le CES recommande une VLCT-15min pragmatique de 5 mg.m^{-3}.

5.3 Mention « peau »

Aucune étude chez l'Homme sur la pénétration cutanée n'est disponible. Chez l'animal (lapin), seuls Ogiso *et al.* (1987) ont étudié la pénétration cutanée d'une solution d'acide valproïque à 5% en présence d'eau, de solvants (propylène glycol, diméthylsulfoxyde = DMSO et éthanol), d'une base, d'adipate de diisopropyle et de diisopropanolamine dans une étude *in vivo* et une *étude vitro*. Ces études mettant en œuvre l'application de valproate sur la peau en présence de composants visant à favoriser la pénétration cutanée, ne peuvent être utilisées pour déterminer la pertinence de la mention « peau » car ne permettent pas d'évaluer la pénétration du valproate seul.

Ainsi, conformément à la méthodologie définie (Anses, 2017b), les critères de l'ECETOC sont appliqués pour déterminer un apport relatif par la voie cutanée par rapport à l'inhalation.

Ainsi, la quantité de valproate absorbée après exposition des mains et des avant-bras (2000 cm²) pendant 1 heure correspondant à une exposition par inhalation à la VLEP-8h de 1 mg.m^{-3} a été calculée en utilisant deux approches : la formule classique et le logiciel IH Skin Perm (Annexe 18). Dans les 2 cas, il est nécessaire de disposer du flux de perméation cutanée. En l'absence de données disponibles dans la littérature, ce flux a été estimé en prenant en compte des données physicochimiques et la modélisation (conformément à la méthodologie).

Pour attribuer la mention « peau », la quantité de composé absorbé après exposition des mains et des avant-bras (2000 cm²) pendant 1 heure doit contribuer à plus de 10 % de la dose systémique absorbée par inhalation sur 1 journée de travail de 8 heures à la VLEP-8h (ECETOC, 1993). Les calculs, présentés en Annexe 18, montrent que la dose absorbée par la voie cutanée correspond à 600% de la dose absorbée par inhalation selon le calcul classique et 776% selon IH Skin Perm. Ces valeurs étant supérieures à 10%, une mention « peau » devrait être attribuée. Cependant, ces calculs sont fondés sur des équations permettant d'estimer le coefficient de pénétration (Kp) qui ne tiennent compte que du poids moléculaire et du log K_{ow}. Bien que prenant en compte les caractères

hydrophile et lipophile de la substance, ces 2 paramètres sont insuffisants pour intégrer les différentes composantes du Kp. En effet, de nombreux facteurs influencent la pénétration cutanée et ne sont pas pris en compte tels que la charge électrique, la polarité, la configuration de la molécule en fonction de sa structure, *etc*. Ainsi, les valeurs de Kp peuvent être bien estimées pour certaines substances mais pas pour d'autres. Le valproate possédant un groupe très polaire et chargé pour une petite molécule, il interagira très peu avec les lipides de la couche cornée ce qui explique que ces équations aboutissent à des valeurs de Kp fortement surestimées pour le valproate.

Ainsi, en l'état actuel des connaissances le CES n'attribue pas de mention « peau » en raison de l'absence de données expérimentales pour le valproate. Néanmoins, les calculs de flux réalisés à partir d'estimations de Kp (calculé uniquement à partir de certaines propriétés physico-chimiques) alertent et conduisent le CES à recommander la réalisation d'une étude expérimentale (*in vivo* et/ou *in vitro*) pour vérifier les estimations issues du calcul théorique et réévaluer éventuellement la pertinence d'attribuer ou non la mention « peau » ultérieurement.

5.4 Mention « bruit »

Aucune étude mettant en œuvre une co-exposition au valproate et au bruit n'est disponible. En conséquence, l'attribution de la **mention « bruit » n'est pas recommandée**.

5.5 Conclusions VLEP

VLEP-8h recommandée (fraction inhalable) : 1 $mg.m^{-3}$

VLCT-15min pragmatique recommandée (fraction inhalable) : 5 $mg.m^{-3}$

Au regard des données expérimentales actuellement disponibles, l'attribution des mentions « peau » et « bruit » n'est pas recommandée.

Le CES souligne que la VLEP-8h a été élaborée afin de prévenir le risque d'apparition de malformations congénitales.

6 Indicateurs biologiques d'exposition en vue de la recommandation de valeurs biologiques pour la surveillance biologique des expositions professionnelles

La recommandation de valeurs associées à des indicateurs biologiques d'exposition (IBE) pour la surveillance biologique des expositions professionnelles (SBEP) fait partie des questions à traiter dans le cadre de cette saisine.

Selon les substances et le corpus de données disponibles, deux types de valeurs biologiques en milieu professionnel sont recommandés par l'Anses : des valeurs limites biologiques (VLB) et des valeurs biologiques de référence (VBR).

Les VLB pour des sujets professionnellement exposés correspondent aux valeurs limites des biomarqueurs jugés pertinents. Le terme de biomarqueur fait référence à la fois aux indicateurs biologiques d'exposition (IBE) et aux indicateurs biologiques d'effets précoces et réversibles dans la mesure où ils peuvent être spécifiquement corrélés à l'exposition professionnelle ou contribuer à prévenir une pathologie professionnelle découlant de l'exposition étudiée.

Elles visent à protéger des effets néfastes liés à l'exposition à moyen et long termes chez les personnes professionnellement exposées aux substances évaluées. Plusieurs types de VLB peuvent être recommandées :

- une VLB basée sur un effet sanitaire : elle correspond à la concentration la plus élevée de l'IBE à laquelle les données scientifiques ne rapportent pas d'effets sanitaires pour les substances à seuil ; en ce qui concerne les substances cancérogènes sans seuil, les concentrations de l'IBE correspondant à des niveaux de risque donnés sont estimées. Dans tous les cas, il faut que le corpus de données scientifiques soit suffisant pour déterminer avec un niveau de confiance suffisant une relation dose-réponse ;
- une VLB basée sur une exposition à la VLEP-8h : il s'agit de la concentration moyenne de l'IBE correspondant à une exposition des travailleurs à la VLEP-8h ; cette concentration peut être, soit issue de publications qui permettent de définir une corrélation entre les concentrations de biomarqueurs et les concentrations atmosphériques, soit prédites par des modèles toxicocinétiques ;
- une VLB pragmatique, notamment pour les substances cancérogènes : en effet, en l'absence de données quantitatives suffisantes permettant de relier des concentrations d'indicateurs biologiques à des excès de risque individuels (ERI), une VLB pragmatique peut être proposée sur la base d'un effet sanitaire autre que le cancer. Cette valeur pragmatique ne garantit pas l'absence d'effet sanitaire mais vise à limiter les expositions à ces substances sur les lieux de travail.

Lorsque cela est possible, des VBR sont également recommandées par l'Anses. Celles-ci correspondent le plus souvent au 95ème percentile des niveaux d'imprégnation mesurés dans une population générale d'adultes (entre 18 et 65 ans si l'information est disponible, soit la tranche d'âge la plus probable pour une activité de travail) dont les caractéristiques sont proches de celles de la population française ou dans une population de témoins non professionnellement exposés à la substance d'intérêt (préférentiellement pour les indicateurs biologiques d'effets). Les VBR ne peuvent être considérées comme protectrices de l'apparition d'effets sanitaires. Néanmoins elles permettent de comparer les concentrations de biomarqueurs mesurées chez des professionnels exposés aux valeurs observées en l'absence d'exposition en milieu de travail. Ces valeurs sont particulièrement intéressantes dans les cas où il n'est pas possible d'élaborer une VLB.

En ce qui concerne les données disponibles en population générale, les enquêtes nationales de biosurveillance fournissant des données d'imprégnation dans plusieurs pays sont utilisées en donnant la priorité à l'enquête française. En l'absence de donnée disponible à travers ces enquêtes nationales, des résultats publiés dans des articles sur des études en population générale à effectif plus restreint peuvent également être utilisés si elles sont jugées pertinentes.

Les méthodes analytiques décrites dans la littérature pour le dosage des IBE retenus sont également renseignées. L'objectif n'est pas de recommander une méthode pour le dosage mais de renseigner succinctement certains paramètres métrologiques spécifiques aux méthodes analytiques (limite de détection, limite de quantification et coefficient de variation sur les résultats, …).

La recommandation de valeurs biologiques pour la SBEP suit une approche structurée qui est détaillée dans le document méthodologique relatif à l'élaboration de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel (Anses, 2017b).

6.1 Données de cinétique et de toxicodynamie

6.1.1 Résumé des données de cinétique et de toxicodynamie

Les principales données de cinétique du valproate chez l'Homme, décrites dans la section §3.1, sont des données obtenues après administration du valproate par voie orale, à défaut d'études ayant exploré l'exposition au valproate par voie pulmonaire ou cutanée. Toutefois, on peut présumer, au regard de la biodisponibilité élevée (> 90%) du valproate chez l'Homme, qu'après absorption par voie orale, celui-ci ne subit pas d'effet de 1er passage hépatique important. Le profil métabolique du valproate ayant atteint la circulation après absorption par voies pulmonaire ou cutanée est ainsi supposé être similaire à celui observé après absorption par voie orale.

Pour rappel, le valproate est rapidement absorbé par le tractus gastro-intestinal. Il est fortement lié aux protéines plasmatiques (≥ 90 %) et en particulier à l'albumine. Cette liaison est saturable, la fraction libre augmentant aux fortes concentrations en raison d'une saturation rapide des sites de liaison (à partir d'une concentration plasmatique d'environ 50 mg/L de valproate total (Winter, 2010 cité dans Methaneethorn, 2018). Chez l'adulte, le volume de distribution du valproate est faible (0,1-0,5 $L.kg^{-1}$). Sa demi-vie d'élimination terminale est comprise entre 9 et 18 heures et l'état d'équilibre des concentrations est atteint après environ 3 à 5 jours d'exposition.

Le valproate est principalement métabolisé par le foie. Les contributions relatives des différentes voies métaboliques du valproate, estimées chez des patients adultes en monothérapie, sont les suivantes :

- 30 à 50% de la dose de valproate apparaissent dans l'urine sous la forme glucuroconjuguée (**VPA-G**) **;**
- environ 40% de la dose est transformée par β-oxydation mitochondriale, sous forme de **2-ène-VPA,** métabolisé successivement en **3-oxo-VPA** puis **3-heptanone** ;
- moins de 15 à 20% de la dose est transformée par d'autres mécanismes oxydatifs ou par désaturation terminale par le système des CYP450 qui génèrent du **3-OH-VPA** ; du **4-OH-VPA** métabolisé en **4-oxo-VPA** puis **2-PSA** ; du **5-OH-VPA** métabolisé en **2-PGA** ; ainsi que du **4-ène-VPA** métabolisé en **2,4 diène-VPA**.

6.1.2 Modèles pharmacocinétiques (PK) et pharmacocinétiques à base physiologiques (PBPK)

6.1.2.1 Modèles PK

Methaneethorn (2018) a réalisé une revue des modèles PK publiés entre 1995 et 2017 explorant la clairance du valproate après administration d'acide valproïque. La plupart des modèles PK retenus sont de type monocompartimental, 3 modèles étant de type bicompartimental. L'absorption dans ces modèles est considérée comme étant d'ordre 1. Un temps de latence est pris en compte dans 5 modèles (Ibarra *et al.,* 2013 ; Nakashima *et al.,* 2015 ; Ogusu *et al.,* 2014; Tanikawa *et al.,* 1998 ; Williams *et al.,* 2012) ainsi qu'un cycle entéro-hépatique (Ibarra *et al.,* 2013). La formulation du valproate, qui peut modifier l'absorption, a été prise en compte dans 6 études (Jiang *et al.,* 2009 ; Jiang *et al.,* 2007; Methaneethorn, 2017 ; Tanikawa *et al.,* 1998 ; Williams *et al.,* 2012).

Ces modèles ont été calibrés sur des études incluant essentiellement des patients épileptiques (enfants, adultes) traités par valproate, avec des posologies comprises entre 2,4 et 87,9 mg/kg/j (dans 9 études, la formulation administrée est une forme à libération prolongée). Le nombre de dosages plasmatiques de valproate effectué est compris entre 1 et 16 (dosages par immunodosage par polarisation de fluorescence (FPIA) ou immunodosage multiplié par enzyme (EMIT)). La plupart de ces études ont effectué une évaluation finale de leur modèle, avec des données externes à la création du modèle (données obtenues sur 20 à 130 sujets) pour 9 modèles.

La constante d'absorption (Ka) considérée dans ces modèles est comprise entre 0,109 et 0,424 h^{-1} avec une variabilité respective de 1 à 36,7% (sachant toutefois que le nombre de dosages plasmatiques de valproate par sujet était faible (1,6)).

Onze études ont rapporté des valeurs estimées du volume de distribution (Vd) (8 modèles mono-compartimentaux et 3 bi-compartimentaux). Pour les modèles mono-compartimentaux, le Vd était estimé entre 8,4 à 23,3 L avec une variabilité relativement élevée (2,1 à 49,0%) ; le volume de distribution périphérique (Vp) pour les modèles à deux compartiments se situait entre 8,4 et 23,3 L avec une variabilité très élevée (23,9 à 101,50%). Les facteurs influençant significativement le Vd étaient le poids corporel, la dose de valproate et l'âge.

Selon les modèles, la clairance du valproate présente une variabilité interindividuelle comprise entre 13,4 et 49,1%. Dans 5 études, la clairance du valproate chez les sujets féminins était plus faible que chez les sujets masculins (Ibarra *et al.,* 2013 ; Ogusu *et al.,* 2014 ; Yukawa, 1995 ; Yukawa *et al.,* 1997a ; Yukawa *et al.,* 1997b), différence attribuée selon les auteurs par une activité UDP-glucuronosyltranférases plus faible chez les sujets féminins. La clairance du valproate augmente également avec la dose de valproate administrée.

Les covariables étudiées sont : l'âge (88% des études), le poids corporel (85% des études), le genre (77% des études), les co-médications (73% des études) et la dose de valproate (58% des études). Deux études ont également intégré les génotypes CYP2C9 et 2C19 (Jiang *et al.,* 2009 ; Ogusu *et al.,* 2014), seule l'étude de Jiang *et al.* (2009) montrant un effet significatif de ces génotypes sur la clairance du valproate.

6.1.2.2 Modèles PBPK

Le seul modèle PBPK identifié pour le valproate est celui d'Ogungbenro et Aarons (2014). Ce modèle est constitué de 10 compartiments : la lumière intestinale, les entérocytes, le tissu intestinal,

la circulation sanguine systémique, les reins, le foie, le cerveau, la rate, les muscles et le reste du corps (Ogungbenro et Aarons, 2014). Les réactions de métabolisme considérées sont la glucuroconjugaison (UGT2B7, dans l'intestin, les reins et le foie), la β-oxydation et l'oxydation *via* les CYP450 au niveau hépatique. Le modèle a été paramétré sur des données de clairance et de métabolisme publiées (études *in vitro* et *in vivo* d'après les études de Soars *et al.* (2002) et Levy *et al.* (1990) notamment). Les données dans les tissus ou les organes ont été extrapolées à partir de données animales. Concernant le Vd à l'état stationnaire (Vdss), les valeurs prédites par le modèle surestimant celles observées, un facteur de 0,5 a été ajouté générant ainsi un Vdss moyen de 10,7 L. Les auteurs ont observé une surestimation des prédictions en cas d'administration répétée et avancent l'hypothèse d'une induction de la β-oxydation par le valproate en cas de prise chronique de valproate.

6.2 Identification des différents indicateurs biologiques d'exposition et indicateurs biologiques d'effets

6.2.1 Indicateurs biologiques d'exposition disponibles

L'identification des IBE se fait au regard des sections §3.1 et §6.1 portant sur les données de pharmacocinétique du valproate.

Le valproate et ses métabolites sont excrétés quasiment exclusivement dans l'urine, avec toutefois des traces présentes dans les fèces, l'air exhalé (sous forme de 3-heptanone mentionné dans Erhart *et al.* (2009), la salive (mesure du valproate renseignée, par exemple, dans Dwivedi *et al.,* 2015 ; Gugler *et al.,* 1977 ; Vázquez *et al.,* 2014), ou encore dans le lait maternel (Kacirova *et al.,* 2019 ; Zaccara *et al.,* 1988).

Plusieurs auteurs ont mesuré le valproate dans la salive de patients traités au valproate (Vázquez *et al.,* 2014 ; Dwivedi *et al*., 2015) ou de volontaires sains (Gugler *et al*., 1977) afin d'examiner la corrélation des concentrations salivaires avec les concentrations sériques/plasmatiques de valproate libre ou encore avec les doses de valproate administrées. Vázquez *et al.* (2014) et Dwivedi *et al.* (2015) indiquent des équations de corrélations significatives entre concentration de valproate salivaire et de valproate libre plasmatique ou sérique : chez Vázquez *et al.* (2014), $y = 2,5148\ x + 1,4444$ avec $R^2 = 0,8706$ et $p < 0,001$ pour des mesures chez 11 enfants/adolescents épileptiques traités au valproate en monothérapie ; chez Dwivedi *et al.* (2015), $y = 0,7318\ x + 33,427$ avec $R^2 = 0,1328$ et $p < 0,005$ sur la base de 59 mesures couplées d'une population âgée de 9-62 ans en mono- et plurithérapie. Dans cette même étude, il n'a cependant pas été montré de corrélation entre valproate salivaire et la dose de valproate administrée ainsi qu'entre valproate total sérique et la dose de valproate administrée. Ces 2 études incluant des mesures obtenues en partie chez des enfants (qui ne constituent pas la population cible) ou encore chez des adultes polymédiqués, les résultats ne sont pas jugés suffisament solides afin de pouvoir considérer le valproate salivaire comme IBE potentiel.

Les dérivés oxo- et hydroxyl- du valproate semblent instables (Erhart *et al.,* 2009 ; Fisher *et al.,* 1992 ; Gugler et von Unruh, 1980). Le 3-oxo-VPA n'est pas considéré comme un IBE pertinent, du fait de cette instabilité (décarboxylation spontanée du métabolite en 3-heptanone ou lors des mesures dans les échantillons biologiques selon Gugler et von Unruh, 1980).

Erhart *et al.* (2009) ont exploré les corrélations entre doses de valproate quotidiennes administrées et concentrations de 3-heptanone mesuré dans l'air exhalé de patients épileptiques (enfants/adolescents), ainsi qu'entre concentrations sériques de valproate total et concentrations de 3-heptanone dans l'air exhalé. Aucune corrélation statistiquement significative n'a été identifiée par les auteurs. Cependant, Ferudini *et al.* ont étudié la corrélation entre concentrations plasmatiques de valproate total et de 3-heptanone chez 70 enfants épileptiques traités par valproate en monothérapie ou par des antiépileptiques en plurithérapie (Feriduni *et al.,* 2019). Les mesures ont été réalisées par GC-FID (LD = 0,057 mg/L et 0,01 mg/L pour le valproate total et la 3-heptanone respectivement). Une faible corrélation a été observée (r = 0,29 ; valeur de p non précisée).

Une attention particulière a été portée afin d'identifier dans la littérature scientifique d'éventuelles corrélations entre doses de valproate administrées et concentrations plasmatiques/sériques ou urinaires de certains métabolites du valproate susceptibles d'être impliqués dans la survenue de certains effets adverses du valproate. Des études indiquant des concentrations sériques/plasmatiques ou urinaires de 2-ène-VPA (suspecté être impliqué dans les effets anti-convulsivants et sédatifs du valproate (Löscher *et al.,* 1984 ; Löscher, 1992 ; Nau et Löscher, 1984)) ou des concentrations plasmatiques ou urinaires de 4-ène-VPA (suspecté être impliqué dans l'hépatotoxicité et la tératogénicité du valproate (Chen *et al*., 2012b ; Hauck et Nau, 1989 ; Levy *et al.,* 1990 ; Zaccara *et al.,* 1988) mesurées chez des volontaires sains ou des patients adultes épileptiques traités par valproate ont été identifiées *(*Dickinson *et al.,* 1989 ; McLaughlin *et al.,* 2000 ; Pollack *et al.,* 1986). Toutefois, ces études, à l'exception de Chen *et al.* (2012b), ne renseignent pas de corrélation significative entre les concentrations mesurées de ces métabolites et la dose de valproate administrée ou avec un marqueur précoce de l'effet adverse suspecté. Dans l'étude de Chen *et al*. (2012b), les concentrations plasmatiques de 4-ène-VPA ont été mesurées par HPLC-UV (LQ = 0,5 mg/L) chez 64 patients chinois atteints d'épilepsie et traités par du divalproex sodique® à raison de 2 prises par jour (entre 8 et 30 mg/kg/j) pendant un mois (âge : 21,8 ans ± 16,1). Chez les 64 sujets, les concentrations moyennes de valproate total et de 4-ène-VPA dans le plasma étaient respectivement de 74,4 ± 28,3 mg/L et 4,06 ± 2,31 mg/L. Pour les 37 patients âgés de plus de 16 ans, la concentration moyenne de 4-ène-VPA plasmatique était de 4,36 mg/L (± 2,43), pour une dose moyenne administrée de 917 mg/j (± 338)**.** Aucune corrélation significative entre concentrations plasmatiques de 4-ène-VPA et doses quotidiennes administrées n'a été observée. A l'inverse, des corrélations significatives ont été observées entre concentrations plasmatiques de 4-ène-VPA et de valproate total (r = 0,473 ; p < 0,01 ; n = 64), ainsi qu'entre concentrations plasmatiques de 4-ène-VPA et d'ASAT (r = 0,359 ; p < 0,05 ; n = 64) et d'ALAT (r = 0,282 ; p < 0,05 ; n = 64). Hormis le fait qu'aux concentrations d'exposition de travailleurs sur leur milieu de travail, il est probable que les concentrations de 4-ène-VPA soient trop faibles pour être détectées (d'après cette étude, le 4-ène-VPA est environ 18 fois moins concentré dans le plasma que le valproate total), ces seuls résultats ne sont pas jugés suffisament robustes afin de pouvoir retenir le 4-ène-VPA plasmatique comme IBE potentiel du valproate.

Certains auteurs (Dickinson *et al*., 1989 ; Yoshida *et al.,* 1999) indiquent avoir mesuré des concentrations de VPA-G dans les urines. Yoshida *et al.* (1999) ont étudié la corrélation des concentrations de VPA-G urinaire avec les doses de valproate administrées. Toutefois, le détail des protocoles analytiques employés dans ces études montrent que les échantillons urinaires ont subi soit un traitement enzymatique par la β-glucuronidase, soit une hydrolyse alcaline avant la mesure

du valproate. Il s'agit donc au final de mesures de concentrations urinaires de valproate total (forme non conjuguée et forme glucuroconjuguée) plutôt que de VPA-G. Aucune méthode analytique pour mesurer directement le VPA-G dans l'urine n'ayant été identifiée, ce métabolite n'est pas retenu en tant qu'IBE potentiel. La mesure de valproate non conjugué dans les urines a été identifiée dans une seule étude (Abbaspour *et al.,* 2018), par une méthode de GC-FID après étape de microextraction liquide-liquide (LD = 0,05 mg/L ; LQ = 0,16 mg/L). Des concentrations urinaires moyennes de valproate libre entre 0,5 ± 0,04 mg/L et 6,7 ± 0,1 mg/L ont été mesurées dans les urines de 16 patients épileptiques traités par valproate à raison de 100 à 600 mg/j (moment de prélèvement des urines non précisé). Aucune corrélation entre doses de valproate administrées et concentrations urinaires de valproate libre n'ayant été identifiée au travers de la revue de la littérature, celui-ci n'est pas retenu comme IBE potentiel.

Les IBE décrits dans le tableau ci-dessous sont ceux susceptibles d'être pertinents pour la mise en place d'une SBEP, au regard notamment des études de corrélation entre dose(s) de valproate administrée(s) et concentrations sanguines ou urinaires d'IBE identifiées.

Tableau 12 : Indicateurs biologiques d'exposition disponibles

Nom de l'indicateur biologique d'exposition potentiel	Matrice de prélèvement
Valproate libre	Sang
Valproate total (forme libre et liée aux protéines)	Sang
Valproate total (forme non conjuguée et VPA-G)*	Urine

* mesuré après hydrolyse de l'échantillon urinaire

6.2.1.1 Informations générales

Tableau 13 : Informations sur les indicateurs d'exposition disponibles

Nom	**Valproate libre dans le sang (plasma ou sérum[20])**
Autres substances produisant cet IBE	Aucune
Concentrations retrouvées chez des volontaires	**Bialer *et al.* (1985)** 6 hommes volontaires sains âge : 20-35 ans (50 à 95 kg) ; dose orale unique de valproate à 1000 mg (5 comprimés de Dépakine® 200 mg) après jeûne nocturne. Méthode de dosage par technique immuno-enzymatique (EMIT) : le valproate libre dans le sang n'a pû être dosé pour des concentrations sériques de valproate total < 30 mg/L. Fraction libre de valproate sérique entre 1,5 et 11,5% pour une concentration totale de valproate sérique entre 40 et 130 mg/L. Les concentrations de valproate libre sérique (mg/L) étaient maximales 2h après l'exposition et atteignaient 6,1 mg/L. 24h après l'exposition, le valproate n'était plus détecté dans le sérum.

[20] Le dosage par EMIT du valproate libre ou total dans le sérum ou dans le plasma d'autre part génère des résultats comparables selon Godolphin *et al.* (1983).

Concentrations mesurées chez des patients	**Durán *et al.* (1993)** 141 patients épileptiques, 66 traités par valproate en monothérapie (âge moyen : 17,3 ans ± 1,8 ; dose quotidienne moyenne : 24,8 ± 1,3 mg/kg soit environ 1700 mg/j pour un individu de 70 kg). Immunodosage par polarisation de fluorescence (FPIA) ; LD/LQ non renseignées. Domaine des concentrations de valproate libre variant environ de 0 à 25 mg/L et entre 0 à 230 mg/L pour le valproate total (renseignées graphiquement), avec une corrélation significative entre ces concentrations de valproate libre (y ; mg/L) et total (x ; mg/L) d'équation y = 0,122 x – 0,101 (r non renseigné ; p < 0,00005). **Gidal *et al.* (1995)** 32 patients (19 hommes, 13 femmes) ; âge moyen : 32 ans (± 8 ans) ; dose moyenne quotidienne de valproate (monothérapie ; 60 jours de traitement minimum avant le dosage): 22,8 ± 10,3 mg/kg (soit environ 1600 mg/j pour un individu de 70 kg). Dosage par chromatographie en phase gazeuse capillaire après ultrafiltration (GC-FID) (technique selon Semmes and Shen (1988) ; LD = 0,2 mg/L pour 150 µL de plasma). **Concentration moyenne de valproate libre plasmatique: 13,2 ± 10,6 mg/L** Corrélation significative entre concentrations plasmatiques de valproate libre (y ; mg/L) et doses de valproate administrées (x ; mg/kg/j): y = 0,879 x - 6,89 (r = 0,85; p ≤ 0,001 ; n = 32 patients (39 données couplées)). **Nasreddine *et al.* (2018)** 228 patients (104 hommes, 124 femmes) d'une étude clinique prospective de valproate (Dépakote®) en monothérapie ; âge moyen : 35,1 ans (10–77 ans). Prélèvements sanguins collectés 8 à 15 h après la dernière dose ou moins d'1h après la première dose de la journée. Dosage par FPIA ; LD 13 mg/L. **Concentration moyenne de valproate libre sérique: 18,3 mg/L (130 µmol/L)** ; fraction moyenne de valproate libre = 17%. Fraction libre de valproate stable (environ 10%) pour des concentrations sériques de valproate total entre 20-60 mg/L (140 µmol/L - 415 µmol/L) ; augmentation progressive au-delà de ces concentrations.
Facteur de conversion (avec poids moléculaire)	PM (valproate de sodium) : 166,2 $g.mol^{-1}$ 1 µg/L = 0,0060 µmol/L 1 µmol/L = 166,2 µg/L
Concentrations dans la population générale	Le valproate étant un composé normalement absent dans l'environnement, il ne devrait pas se retrouver dans la population générale.
Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés	Aucune

Nom	**Valproate total (libre et lié aux protéines) dans le sang (plasma ou sérum)**
Autres substances produisant cet IBE	Aucune

Concentrations retrouvées chez des volontaires	**Reith *et al.* (2001)** 6 hommes volontaires sains ; âge moyen : 25 ans (18-29 ans) ; dose quotidienne de 400 mg (200 mg matin et soir) de VPS *per os* pendant 28 jours. Dosage par GC-MS ; LD/LQ non spécifiées. **Concentrations moyennes de valproate total plasmatique (avant administration de la dose suivante de valproate) : 0,166 ± 0,05 µmol/mL à 8h00 et 0,163 ± 0,03 µmol/mL à 20h00** (pas de différence statistiquement significative), **soit 23,77 et 23,34 mg/L respectivement.** **McLaughlin *et al.* (2000)** 12 volontaires sains (1 homme, 11 femmes), âge moyen : 23 ans (19-29 ans) ; dose de 200 mg de VPS par voie orale toutes les 12 heures (soit 400 mg/j) pendant 3 semaines. Prélèvements sanguins au 7ème et 21ème jour de l'étude, avant puis après administration de la dose matinale à t = 0,5 ; 1 ; 1,5 ; 2 ; 3 ; 4 ; 6 ; 8 ; 10 et 12h. Dosage par GC-MS ; LQ = 0,5 mg/L. **Concentrations plasmatiques de valproate total (mg/L) représentées graphiquement : entre 25 et 40 mg/L environ.** AUC (0,12h) du valproate total plasmatique au 7ème jour : 2,84 ± 0,79 µmol/mL/h et au 21ème jour : 2,40 ± 0,54 µmol/mL/h ; concentration moyenne de valproate total plasmatique significativement diminuée au 21ème jour (différence moyenne = 0,438 µmol/mL/h, $IC_{95\%}$ = 0,128-0,811). **Pollack *et al.* (1986)** 5 hommes volontaires sains ; âge: 22-33 ans ; dose quotidienne de 500 mg (250 mg de valproate matin et soir) pendant 15 jours. Dosage par chromatographie gaz-liquide ; LD = 0,05 mg/L. **Concentration moyenne de valproate total sérique (à l'état d'équilibre des concentrations) : 34,2 ± 7,9 mg/L.** **Bialer *et al.* (1985)** 6 hommes volontaires sains ; âge : 20-35 ans ; poids corporel : 50-95 kg ; dose orale unique de valproate de 1000 mg (5 comprimés de 200 mg de Dépakine®) après jeûne nocturne. Dosage par GC-FID ; LD = 0,5 mg/L. **Concentrations de valproate total sérique entre 40 et 130 mg/L, le maximum était atteint 2h après administration.**
Concentrations mesurées chez des patients	**Turnbull *et al.* (1983)** 54 patients de plus de 16 ans épileptiques sous monothérapie de VPS. Dose quotidienne de 600 mg/j (3 x 200 mg), puis en cas de nouvelles crises d'épilepsie, augmentation de la posologie à 1,2 ; 2,1 et 3 mg/j jusqu'à arrêt des crises ou apparition d'effets toxiques. Prélèvements sanguins effectués entre 14h et 16h. Dosage du VPA total plasmatique par GC-FID (LD de 10 mg/L selon Tulloch *et al.* (1982)). Chez 22 patients avec crises épileptiques partielles, concentrations moyennes de valproate total de **37,8 ± 2,1 mg/L** pour 3 patients sans crise sous valproate; **60,3 (± 7,4) mg/L à 75,8 (± 7,9) mg/L** pour 19 patients avec crise sous valproate. Chez 32 patients avec crises tonico-cloniques, concentrations moyennes de valproate total de : - **48,5 (± 1,2) mg/L** pour 24 patients sans crise sous valproate ; - **37,1 (± 2,5) mg/L** à 54,7 (± 2,6) pour 8 patients avec crises sous valproate.

	Corrélation significative entre dose quotidienne de valproate administrée (x ; mg/kg) et concentration plasmatique de valproate total (y ; mg/L) sur la base de 389 données couplées de dose-concentration issues de 54 patients (r = 0,64 ; p < 0,001). Equation de la droite de régression linéaire non indiquée. **<u>Omtzigt *et al.* (1992)</u>** 52 patientes épileptiques enceintes (6-14 semaines de grossesse), référées en clinique externe pour un diagnostic prénatal (35 en monothérapie, 15 en plurithérapie). Analyse du valproate total sérique par GC-MS ; LD de l'ordre du ng. **Concentrations de valproate total dans le sérum maternel :** - lors de la prise du valproate pour 29 femmes en monothérapie (dose quotidienne moyenne de 989 mg ; SD = 418), soit 14,1 mg/kg (SD = 6,3) : **49 mg/L (SD = 24) ;** - avant amniocentèse pour 35 femmes en monothérapie (dose moyenne quotidienne : 1050 mg ; SD = 407), soit 15,5 mg/kg (SD = 6,4): **52 mg/L (SD = 25)** Corrélation significative entre dose quotidienne de valproate (x ; mg/kg/j) et concentration de valproate total sérique mesurée avant amniocentèse (y ; mg/L): y = 13,87 + 2,13 x (r = 0,59 ; p < 0,05 ; N = 50) **<u>Tisdale *et al.* (1992)</u>** 60 patients épileptiques (30 hommes, 30 femmes), âge moyen : 38 ans (21-65 ans), traitement chronique de valproate en monothérapie. Dose quotidienne moyenne de valproate : 1523 mg (875 - 3375 mg) ; 19,23 mg/kg (10,46 - 42,72 mg/kg). Dosage du valproate total sérique par FPIA (LD non précisée). **Concentrations sériques de valproate total rapportées graphiquement (~40-120 mg/L).** Corrélation linéaire significative entre dose quotidienne de valproate (mg/kg/j) et concentration sérique de valproate total (mg/L) mesurée avant la dose matinale suivante (r = 0,63 ; p < 0,01 ; N = 60 ; représentation graphique sans équation). Rapport moyen entre concentration sérique de valproate total (mg/L) et dose quotidienne de valproate (mg/kg) : 4,47 ± 1,29 (CV inter-individuel de 28,9%). **<u>Tesen *et al.* (2017)</u>** 139 patients (49 hommes, 90 femmes) hospitalisés, souffrant de schizophrénie, troubles de l'humeur ou autres troubles psychiatriques, traités de façon chronique par valproate; âge moyen: 36,4 ans (35-55 ans). Exclusion des patients co-médiqués par lamotrigine, phénobarbital, carbamazépine et topiramate. Dosage par chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) et détecteur UV selon une méthode développée par Zhang et al. (2014); LD = 0,01 mg/L. Corrélation significative entre dose quotidienne de valproate (678,4 ± 273,9 mg) et **concentration plasmatique de valproate total (56,2 ± 26,2 mg/L)** (r = 0,565 ; p < 0,001 ; N = 139 ; représentation graphique sans équation). **<u>Nasreddine *et al.* (2018)</u>** 228 patients (104 hommes, 124 femmes) d'une étude clinique prospective de valproate (Dépakote®) en monothérapie ; âge moyen : 35,1 ans (10–77 ans). Dosage par FPIA ; LD = 13 mg/L.

	Concentration moyenne de valproate total sérique : 92,6 mg/L (640 µmol/L) (prélèvements collectés 8h-15h après la dernière dose ou moins d'1h après la première dose de la journée). **<u>Gidal *et al.* (1995)</u>** 32 patients épileptiques (19 hommes, 13 femmes) ; âge moyen : 32 ans (± 8 ans), traitement par valproate en monothérapie ; dose moyenne de valproate : 22,8 ± 10,3 mg/kg/j. Dosage par GC-FID (LD/LQ non renseignées). **Concentration moyenne de valproate total plasmatique : 97,9 mg/L (± 34,9).** Corrélation significative entre doses de valproate administrées (x ; mg/kg/jour) et concentrations de valproate total plasmatiques (y ; mg/L) : y = 2,77 x + 34,55 (r = 0,82; p ≤ 0,001 ; N = 32 patients (39 données couplées)). **<u>Chen *et al.* (2012b)</u>** 64 patients chinois (enfants + adultes) atteints d'épilepsie traités par monothérapie de divalproex sodique® deux fois par jour pendant un mois ; dose moyenne chez les 37 adultes de l'étude >16 ans de 917 ± 338 mg/j. Dosage par HPLC-UV; LQ de 5 mg/L. **Concentration moyenne de valproate total plasmatique (prélèvement environ 12h après la dose du soir) : 72,6 ± 26,6 mg/L.** **<u>Abbaspour *et al.* (2018)</u>** 16 patients épileptiques (4 hommes, 12 femmes), traités par valproate (100 à 600 mg/j), âge : 12 à 61 ans. Dosage par GC-FID après étape de microextraction liquide-liquide ; LD = 0,22 mg/L ; LQ = 0,73 mg/L **Concentrations de valproate total plasmatique : de 9,9 ± 0,9 mg/L à 34,7 ± 0,4 mg/L**
Facteur de conversion (avec poids moléculaire)	PM (valproate de sodium) : 166,2 $g.mol^{-1}$ 1 µg/L = 0,0060 µmol/L 1 µmol/L = 166,2 µg/L
Concentrations dans la population générale	Le valproate étant un composé normalement absent dans l'environnement, il ne devrait pas se retrouver dans la population générale.
Concentrations plasmatiques dans une population de patients traités par le valproate	La fourchette d'efficacité thérapeutique pour le traitement de l'épilepsie, exprimée en concentrations plasmatiques, est habituellement comprise entre 40 et 100 mg/L (300 à 700 µmol/L).
Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés	Aucune
Valeur limite biologique utilisée par Sanofi pour la surveillance de ses travailleurs	5 mg/L de plasma* (dosage par GC-MS ; LQ de 0,05 mg/L)

* Une analyse critique de cette valeur a été réalisée par l'Anses (Anses, 2019)

Nom	**Valproate total (non-conjugué et glucuroconjugué) dans l'urine**
Autres substances produisant cet IBE	Aucune

Concentrations retrouvées des volontaires	**Pollack *et al.* (1986)** 5 hommes volontaires sains ; âge : 22-33 ans ; dose quotidienne de 500 mg (250 mg de valproate matin et soir) pendant 15 jours. Dosage par chromatographie gaz-liquide après hydrolyse de l'échantillon ; LD/LQ non renseignées. Fraction de recouvrement de la dose administrée (250 mg) sous forme de valproate total dans des urines de 12h) : 21,5 ± 17,2% (soit environ 54 mg). **McLaughlin *et al.* (2000)** 12 volontaires sains (1 homme, 11 femmes), âge moyen : 23 ans (19-29 ans) ; dose de 200 mg de VPS par voie orale toutes les 12 heures (soit 400 mg/j) pendant 3 semaines. Dosage de valproate total urinaire par GC-MS après étape d'hydrolyse alcaline (LQ de 1 mg/L). A 7 jours de traitement : 9,38% (± 3,75) de la dose de 200 mg de VPS est mesurée dans des urines de 12h sous forme de valproate total urinaire, soit environ 19 mg ; A 21 jours de traitement : 7,55% (± 3,59) de la dose de 200 mg de VPS est mesurée dans des urines de 12h sous forme de valproate total urinaire, soit environ 15 mg.
Concentrations mesurées chez des patients	**Dickinson *et al.* (1989)** 5 patients (1 homme, 4 femmes) traités par valproate en monothérapie parmi les 24 patients de l'étude; âge : 13-48 ans. Dosage par GC-FID après étape d'acidification (LD/LQ non renseignées). Le pourcentage de la dose journalière excrétée sous forme de valproate total dans des urines de 24h (sur 3 jours consécutifs) variait de 13,7 à 41,2%, avec une valeur moyenne de 30,7%. Equation de régression linéaire entre fraction de la dose excrétée sous forme de valproate total urinaire (urines de 24h) (y ; %) et dose quotidienne de valproate (x ; mg/kg/j) : y = 0,7 x + 16,5 (r = 0,46 ; p < 0,05 ; n = 24 patients incluant ceux en plurithérapie).
Facteur de conversion (avec poids moléculaire)	PM (valproate de sodium) : 166,2 $g.mol^{-1}$ 1 µg/L = 0,0060 µmol/L 1 µmol/L = 166,2 µg/L
Concentrations dans la population générale	Le valproate étant un composé normalement absent dans l'environnement, il ne devrait pas se retrouver dans la population générale.
Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés	Aucune

6.2.1.2 Avantages et limites des indicateurs biologiques d'exposition disponibles

Le valproate libre et le valproate total dans le sang sont des biomarqueurs spécifiques d'une exposition au valproate. Le valproate total dans le plasma ou le sérum est l'IBE pour lequel les données disponibles dans la littérature sont les plus abondantes. Toutefois, certaines études ont également mesuré la fraction libre du valproate dans le plasma (ou dans le sérum parfois), qui constitue la fraction diffusible, active et éliminable (la fraction liée aux protéines plasmatiques constituant quant à elle une réserve qui sera libérée au fur et à mesure de la disparition de la fraction libre de valproate du plasma). Lors d'un traitement par valproate de sodium ou acide valproïque, le dosage de la fraction libre du valproate peut être effectivement indiquée pour des conditions particulières, par exemple lors de la grossesse (Johannessen, 1992), d'atteintes rénales ou

hépatiques pré-existantes (Doré *et al.,* 2017) ou encore lors de co-médications avec des médicaments déplaçant le valproate de sa liaison à l'albumine (Zaccara et Perucca, 2014).

Lors d'une étude visant à explorer l'association entre les doses de valproate administrées par voie orale et les concentrations plasmatiques de valproate total ou libre et la clairance, Gidal *et al.* (1995) ont recruté des patients épileptiques sous monothérapie de valproate, âgés de 18 à 65 ans (âge moyen : 32 ± 8 ans). Les 32 patients (13 femmes, 19 hommes) inclus recevaient une dose quotidienne stable depuis 60 jours au minimum (dose moyenne de 22,8 ± 10,3 mg/kg/j, soit 1600 mg environ pour un individu de 70 kg) et n'étaient pas co-médiqués par des médicaments induisant ou inhibant le métabolisme du valproate. Les intervalles de dose des patients (6 ou 8h) ont été normalisés 3 jours avant les prélèvements sanguins. Les échantillons sanguins ont été prélevés chaque matin (entre 8 et 10h) et immédiatement congélés à -70°C jusqu'au moment de l'analyse du valproate total et libre dans le plasma par GC-FID (CV de 3,93% à 125 mg/L et 5,68% à 5 mg/L), avec une étape d'ultrafiltration préalable pour la mesure du valproate libre plasmatique. La concentration moyenne plasmatique de valproate total était de 97,9 ± 34,9 mg/L, celle de valproate libre de 13,2 ± 10,6 mg/L (soit une concentration environ 7,5 fois plus faible). Pour 25 patients de l'étude, un couple de données dose : concentration plasmatique de valproate total et libre à l'état stationnaire ont été obtenus, tandis que chez 7 patients deux jeux de données couplées ont été obtenus. Des corrélations significatives ont été observées entre la dose de valproate administrée (x ; mg/kg/j) et :

a) la concentration plasmatique de valproate libre mesurée (y ; mg/L) avec pour équation de corrélation : $y = 0,879\ x - 6,89$ ($r = 0,85$; $p \leq 0,001$; n = 32 patients (39 données couplées)) ou

b) la concentration plasmatique de valproate total mesurée (y ; mg/L), avec pour équation de corrélation : $y = 2,77\ x + 34,55$ ($r = 0,82$; $p \leq 0,001$; n = 32 patients (39 données couplées)).

Bialer *et al.* (1985) ont réalisé une étude de pharmacocinétique du VPS, par administration d'une dose unique de 1 g (5 comprimés de 200 mg de Dépakine®) chez 6 volontaires sains, âgés de 20 à 35 ans. Les sujets ont observé un jeûne de 6 heures après administration du médicament. Des échantillons de sang veineux (10 mL) ont été prélevés au temps t = 0 ; 0,5 ; 1 ; 2 ; 3 ; 4 ; 6 ; 8 ; 10 ; 12 ; 14 ; 16 ; 24 ; 30 ; 39 et 48 heures après l'administration. Le sérum a été immédiatement séparé par centrifugation à 7 000 tr/min pendant 15 min puis stocké à - 20°C jusqu'à analyse du valproate total par LC-FID (LD = 0,5 mg/L). Le valproate libre a, quant à lui, été mesuré par EMIT, dans les 2 semaines suivant le prélèvement. Les concentrations sériques de valproate total et libre ont été mesurées selon le temps écoulé après l'administration. La fraction libre de valproate a été calculée (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**).

Tableau 14 : Niveaux sériques moyens de valproate (total et libre) après administration orale unique de 1 g de Dépakine® à six volontaires sains (Bialer *et al.,* 1985)

Time (h)	*Cb* Total serum conc. (μg ml⁻¹)	Cb_u Free serum conc. (μg ml⁻¹)	f_u fraction unbound (%)
0·33	52·3 ± 13·5	2·1 ± 1·6	4·0
0·66	95·2 ± 22·1	4·9 ± 0·9	5·2
1·0	105·4 ± 8·9	5·3 ± 1·2	5·1
1·5	103·3 ± 9·7	4·3 ± 0·7	4·2
2·0	105·2 ± 15·1	6·1 ± 2·7	5·8
3·0	96·3 ± 11·1	4·7 ± 0·6	4·9
4·0	92·9 ± 14·5	4·6 ± 1·0	4·9
5·0	88·6 ± 16·4	3·6 ± 0·9	4·0
6·0	85·9 ± 15·8	3·8 ± 0·7	4·4
8·0	66·9 ± 9·4	3·9 ± 1·2	5·9
10·0	61·4 ± 12·9	2·7 ± 0·8	4·6
12·0	54·1 ± 11·2	1·9 ± 0·8	3·7
14·0	47·5 ± 10·9	1·2 ± 0·3	2·6
24·0	33·3 ± 6·1	0	0
30·0	23·4 ± 7·5	0	0
39·0	15·3 ± 5·8	0	0
48·0	10·6 ± 3·8	0	0

Duràn *et al.* (1993) ont déterminé les concentrations plasmatiques de valproate total et libre pour 141 patients épileptiques (âge moyen : 17,5 (erreur type : ± 1,2) incluant des enfants et adolescents ; dose moyenne quotidienne de valproate : 24,8 ± 1,2 mg/kg ; 66 patients en monothérapie ; 75 patients en plurithérapie), afin d'évaluer les facteurs modifiant la fraction de valproate libre (obtenue par le rapport des concentrations plasmatiques de valproate libre/total). Les prélèvements sanguins ont été réalisés au moment de l'administration matinale de valproate. Les mesures ont été réalisées par FPIA, avec étape d'ultrafiltration préalable pour la mesure du valproate libre plasmatique. Dans cette étude, l'âge n'a pas modifié significativement la fraction libre de valproate, que ce soit dans le groupe des 141 patients ou dans le sous-groupe des 66 patients en monothérapie.

Une très forte variabilité interindividuelle de la fraction de valproate libre a été observée, celle-ci étant comprise entre 3 et 36% (en moyenne de 11,5% sur tous les patients de l'étude et de 9,6% (erreur type : ± 1,2) pour les 8 patients en monothérapie recevant < 15 mg/kg/j de valproate). La variabilité était indépendante de l'âge et de la mono- ou plurithérapie mais dépendante de la dose de valproate administrée ainsi que de la concentration plasmatique de valproate total. Les auteurs expliquent cette variabilité par la liaison concentration-dépendante du valproate aux protéines plasmatiques, sa variabilité d'affinité pour l'albumine ainsi que par la compétition avec d'autres substances endogènes pour se fixer sur les sites de liaison des protéines plasmatiques. L'augmentation de la fraction libre de valproate a été corrélée significativement à l'augmentation de la dose quotidienne de valproate. La concentration de valproate libre (y ; mg/L) a été, quant à elle, corrélée significativement à la concentration de valproate total (x ; mg/L) avec pour équation de la droite de régression : y = 0,122 x - 0,101 (r non spécifié ; p < 0,00005).

Nasreddine *et al.* (2018) ont également évalué les variables affectant la fraction libre de valproate, à partir d'un total de 902 couples de données de concentrations sériques de valproate libre et total,

obtenus à partir de 228 patients (124 femmes, 104 hommes ; âge moyen de 35,1 ans (10–77 ans) d'une étude clinique prospective portant sur le valproate (Dépakote®) en monothérapie. Les prélèvements sanguins ont été collectés 8 à 15 heures après la dernière dose ou moins d'1 heure après la première dose de la journée. Les dosages ont été effectués par FPIA (LD = 13 mg/L).

L'analyse statistique a montré que la concentration sérique totale de valproate, l'âge et le sexe étaient significativement associés à la fraction de valproate libre (r = 0,782), la taille de l'effet de la concentration de valproate total étant considérablement plus élevée que celle du sexe (fraction libre plus élevée chez les femmes, p = 0,004) ou de l'âge (taille de l'effet (coefficient normalisé) de 0,771, 0,122 et 0,103 pour la concentration sérique de valproate total, l'âge et le sexe respectivement). Une fraction stable de valproate libre, d'environ 10%, a été observée pour des concentrations de valproate total sériques comprises entre 20 et 60 mg/L. Au-delà, cette fraction a augmenté de façon linéaire (Figure 4).

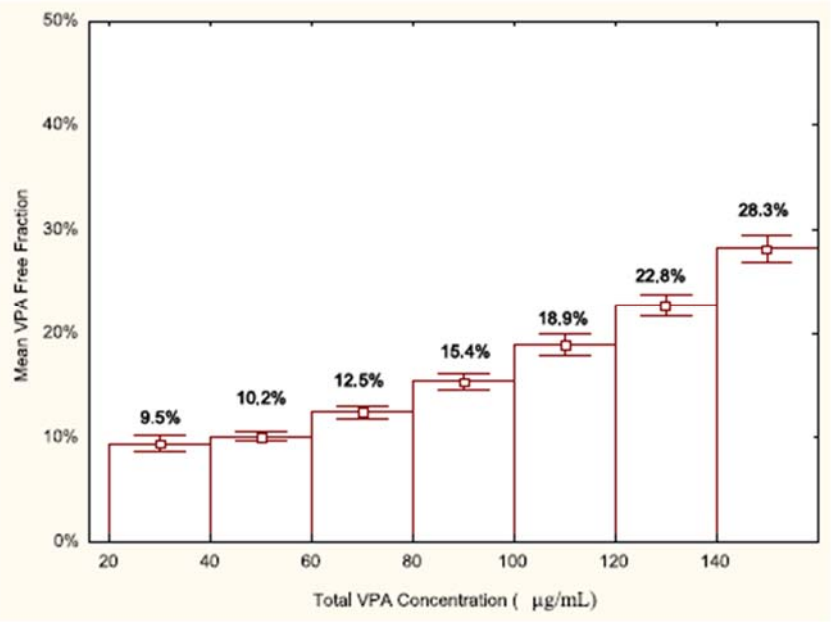


Figure 4 : Fraction moyenne de valproate libre (avec intervalles de confiance à 95%) pour des plages spécifiques de concentrations sériques de valproate total (Nasreddine *et al*., 2018)

Dans l'étude de Jäger-Roman *et al.*, la fraction libre de valproate chez des femmes enceintes recevant des doses thérapeutiques de valproate en monothérapie (entre 300 et 2000 mg/j) était d'environ 10% lors du premier et du second trimestre de grossesse, avant d'augmenter lors du troisième trimestre (Jäger-Roman *et al.* 1986).

Le phénomène de saturation des sites de liaison du valproate aux protéines plasmatiques observé à de fortes doses d'exposition au valproate et lors duquel la fraction libre de valproate augmente, n'est pas attendu aux doses de valproate susceptibles d'exposer des travailleurs sur leur lieu de travail. De fait, aux doses d'exposition faibles (générant une concentration de valproate total plasmatique inférieure à 50 mg/L), la fraction libre de valproate dans le sérum ou le plasma devrait être inférieure à 10% du rapport des concentrations plasmatiques de valproate libre/total.

L'étude de cinétique de Bialer *et al*. (1985) permet d'observer que 6 heures après l'administration d'une dose importante de valproate (1 g par voie orale), la concentration sérique moyenne de

valproate libre (C_{libre}) est environ 22 fois plus faible que la concentration sérique moyenne de valproate total (C_{total}) (C_{total} = 85,9 ± 15,8 mg/L *vs* C_{libre} = 3,8 ± 0,7 mg/L). Il est vraisemblable que les doses de valproate susceptibles d'exposer les travailleurs sur leur lieu de travail soient très inférieures aux doses utilisées en thérapeutique, et qu'ainsi les concentrations plasmatiques ou sériques de valproate libre soient inférieures aux LD (ou LQ) des méthodes analytiques permettant de le doser (LD à 0,2 mg/L pour une technique analytique par GC-FID décrite par Semmes et Shen (1988) ; LQ de 0,5 mg/L par la technique de GC-MS décrite dans McLaughlin *et al.* (2000)). Dans le cas du valproate total, une LD à 0,5 mg/L est atteinte pour des dosages par GC-FID (Bialer *et al.*, 1985), une LD à 0,01 mg/L est mentionnée pour un dosage par HPLC-UV dans l'étude de Tesen *et al.* (2017).

Le valproate total urinaire pourrait constituer un IBE pertinent, car spécifique d'une exposition au valproate et dont le prélèvement n'est pas invasif, toutefois aucune corrélation avec des doses de valproate administrées ou encore avec la survenue d'effet chez l'Homme n'a pu être identifiée.

Tableau 15 : Synthèse des avantages et limites des indicateurs biologiques d'exposition disponibles

Analyte	Matrice	Avantages	Inconvénients
Valproate libre	**sang**	- Spécificité - Forme toxicologiquement active - Méthodes de dosage sensibles dans la gamme de doses thérapeutiques du valproate - Corrélation identifiée avec des doses de valproate thérapeutiques administrées par voie orale	- Prélèvements invasifs - Très grande variabilité inter-individuelle - Manque de reproductibilité et praticité des dosages (utilisation de dispositifs d'ultrafiltration) - Méthodes de dosage insuffisamment sensibles dans la gamme de doses d'exposition environnementale du valproate
Valproate total (libre et lié aux protéines)	**sang**	- Spécificité - Méthodes de dosage sensibles dans la gamme de doses thérapeutiques du valproate - Corrélation identifiée avec des doses de valproate thérapeutiques administrées par voie orale	Prélèvements invasifs
Valproate total (somme des formes non conjuguées et glucuroconjuguées)	**urine**	- Spécificité - Méthodes de dosage sensibles dans la gamme de doses thérapeutiques du valproate - Prélèvements non invasifs	Pas de corrélation identifiée avec des doses d'exposition externes

6.2.2 Choix de l'indicateur biologique d'exposition identifié comme pertinent pour le suivi biologique des expositions professionnelles

Le valproate total et libre dans le sang sont les indicateurs d'exposition au valproate les mieux renseignés dans la littérature scientifique. Le valproate libre dans le sang (plasma ou sérum) est l'indicateur le plus pertinent vis-à-vis de l'activité biologique. Par ailleurs, des concentrations plasmatique ou sérique de valproate libre ont été significativement corrélées à des doses thérapeutiques de valproate administrées. Toutefois, la détermination de la fraction libre pose plusieurs problèmes. Tout d'abord, ce paramètre PK est soumis à une très grande variabilité inter-

individuelle (11%, IC : 3-36%). Une partie de cette variabilité tient aux dispositifs d'ultrafiltration utilisés, pour séparer la fraction libre de la fraction totale. En effet, cette technique est complexe et peu reproductible, y compris au sein d'un même échantillon[21]. La mesure de la fraction libre est réservée aux laboratoires de recherche familiers avec ces techniques. Cette complexité est souvent objectivée par la présence de larges intervalles de confiances (et donc d'incertitude) associés à ce paramètre.

Un autre problème concernant la fraction libre est qu'elle a été déterminée à partir de patients ayant reçu des doses thérapeutiques de valproate. La fraction libre augmente aux fortes concentrations (lorsque la PK devient non linéaire, du fait de la saturation de la liaison aux protéines plasmatiques) et est probablement diminuée dans des situations d'expositions professionnelles et/ou environnementales. Ainsi, nous ne pouvons affirmer avec certitude, qu'à ces concentrations, la relation dose-concentration de la fraction libre en valproate existe toujours, du fait de la modification du ratio fraction libre/fraction liée.

Enfin, un dernier point, non critique, mais pertinent au regard de la faisabilité des dosages est que le valproate total sanguin, est présent en plus grande concentration dans le plasma ou le sérum que la seule fraction libre (environ 10 fois plus). Les différentes techniques analytiques permettant de doser le valproate sont susceptibles de n'être pas suffisamment sensibles pour pouvoir détecter les concentrations faibles de valproate libre attendues dans le cadre du suivi des expositions professionnelles au valproate (vraisemblablement des concentrations de valproate plasmatique total de l'ordre du mg/L et (par estimation) de l'ordre du 1/10ème de mg pour la fraction libre - de fait en dessous de la LD de la plupart des techniques analytiques permettant le dosage de la fraction libre).

En conclusion, l'incertitude globale autour de la mesure de la fraction libre, pour les différentes raisons évoquées précédemment, contre-balance largement l'intérêt « théorique » d'étudier la fraction toxicologiquement active. Les concentrations de valproate total sanguin ayant été par ailleurs significativement corrélées avec des doses de valproate administrées, il est donc recommandé d'utiliser le **valproate total plasmatique ou sérique comme IBE pour la SBEP au valproate**. En effet, le dosage de cet IBE est celui présentant le moins d'incertitude et qui est, par ailleurs, facilement réalisable par de nombreux laboratoires en routine.

---

[21] Ce manque de reproductibilité est notamment dû au protocole et à la qualité de la centrifugation: le ré-équilibrage fraction libre-fraction liée se fait tout le long de la centrifugation du fait de la collection de la fraction libre dans le compartiment inférieur. En outre, pour les substances lipophiles comme le valproate, il est souvent nécessaire de déposer 150 µL de plasma vierge dans la cupule de recueil, afin de resolubiliser la molécule après ultrafiltration, ce qui introduit une nouvelle variabilité, en raison des pesées réalisées avant et après ultrafiltration. La variabilité autour de la mesure de la fraction libre est moindre pour les médicaments faiblement fixés (< 75%) où le ratio fraction libre/fraction liée est plus stable. En revanche, dans le cas du valproate, fixé à plus de 90% aux protéines plasmatiques, la variabilité liée au processus analytique est beaucoup plus importante.

6.2.3 Indicateurs biologiques d'effets disponibles

La recherche de la littérature scientifique n'a pas permis d'identifier d'indicateurs biologiques d'effets précoces pertinents pour le suivi des expositions professionnelles au valproate.

Certaines études ont exploré les concentrations de ***N*-acétyl-ß-D-glucosaminidase (NAG) urinaire** comme potentiel marqueur précoce de survenue d'atteinte tubulaire rénale, lors de traitement oral par valproate (marqueur non spécifique d'une exposition au valproate). Les études portent toutefois principalement sur une population d'enfants (Hamed, 2017a ; Knights et Finlay 2014). De plus, les deux seules études (Csáthy *et al.,* 2000 ; Otsuka *et al.,* 1994) ayant étudié la relation entre concentrations de NAG urinaire et doses ou concentrations plasmatiques de valproate ne permettent pas de caractériser de relation statistiquement significative avec la dose de valproate ou la concentration de valproate mesurée dans le sang. La NAG urinaire ne peut donc être recommandée comme indicateur biologique de la néphrotoxicité du valproate pour le suivi des expositions professionnelles au valproate.

Les études identifiées explorant l'augmentation de concentrations sériques **d'aminotransférases (ASAT, ALAT)** en lien avec un traitement oral par valproate (Chen *et al.,* 2012b ; Hussein *et al.,* 2013 ; Tesen *et al., 2*017) n'ont pas non plus permis de caractériser chez l'adulte une relation significative avec la dose de valproate ou les concentrations de valproate total dans le sang. Ces marqueurs ne peuvent donc pas faire l'objet d'une recommandation de suivi de l'hépatotoxicité du valproate pour le suivi des expositions professionnelles au valproate.

6.3 Informations concernant les indicateurs biologiques d'exposition identifiés comme pertinents pour la surveillance biologique des professionnels exposés

6.3.1 Données bibliographiques sur la corrélation entre les niveaux plasmatiques ou sériques de valproate total et les effets sur la santé

Très peu d'études ont exploré la corrélation entre concentrations plasmatiques ou sériques de valproate total et effets sur la santé humaine à des doses *infra* thérapeutiques ou de faibles doses posologiques.

6.3.1.1 Effets tératogènes

Battino *et al.* (1992b) ont étudié les taux de malformations de nouveau-nés de mères épileptiques (âge : 26,6 ± 4,7 ans) traitées par monothérapie d'anti-épileptique (207 femmes), par plurithérapie d'anti-épileptiques (102 femmes) ou ne recevant aucun traitement anti-épileptique (9 femmes). Les auteurs ont rapporté 26 cas de malformations de nouveau-nés (ainsi que 3 cas de malformations détectés *in utero* pour lesquels un avortement thérapeutique a été réalisé) parmi 315 nouveau-nés issus de 305 femmes épileptiques suivies dans le temps. Sur ces 26 cas de malformations, 5 concernaient des femmes traitées par valproate en monothérapie. Le taux de malformations majeures était de 22,7% chez les mères exposées au valproate en monothérapie (5 cas de

malformations sur 22 nouveau-nés issus de femmes traitées par valproate en monothérapie[22]), tandis qu'un taux de 2,27% ($IC_{95\%}$ = 1,9 - 2,5%) est rapporté pour une population contrôle (population générale de la ville de Florence). Les malformations rapportées étaient : anencéphalie (n = 1), spina bifida et hydrocéphalie (n = 1), hernie inguinale (n = 1) et syndrome de Smith-Lemly-Opitz (n = 2). Par ailleurs, 6 nouveau-nés sur 21 issus de mères traitées par du valproate en monothérapie, soit 28,6%, présentaient des anomalies mineures : angiomes, des malformations dysmorphiques cranio-faciales, des sillons transverses palmaires et/ou des hydrocèles. Parmi les mères épileptiques traitées en monothérapie de valproate, celles ayant eu un bébé malformé avaient des concentrations plasmatiques de valproate total (dosage effectué par EMIT) significativement plus élevées au 1er trimestre de grossesse que celles ayant eu des bébés sans malformations (445 ± 124,9 µmol/L *vs* 226,3 ± 131,8 µmol/L ; soit 64,17 ± 18,01 mg/L *vs* 32,63 ± 19,01 mg/L ; p < 0,03).

6.3.1.2 Effets chez le nouveau-né exposé *in utero*

Dans l'étude prospective Ebbesen *et al*. (2000), le risque d'hypoglycémie (glucose sanguin <1,8 mmol/L) de nourrissons nés à terme et ayant été exposés *in utero* au valproate a été exploré. Vingt femmes épileptiques enceintes traitées par valproate en monothérapie, ainsi que 2 femmes traitées par valproate et carbamazépine, ont été incluses dans l'étude. Au cours du 1er trimestre de grossesse, la dose quotidienne médiane de valproate était de 1 g [0,3 - 4,2] et de 1,2 g [0,3 - 4,8] au 3ème trimestre. Les concentrations plasmatiques de valproate total et libre des femmes ont été mesurées par immunodosage, une fois par mois durant leur grossesse ainsi qu'au moment de l'accouchement. Au 3ème trimestre et à l'accouchement, les concentrations plasmatiques maternelles médianes de valproate étaient respectivement de 285 µmol/L [59–431] et 252 µmol/L [14–399] pour le valproate total (soit ~47 mg/L [10 - 72] et 42 mg/L [2 - 66]) (32 µmol/L [5 – 61] et 39 µmol/L [<5 – 148] pour le valproate libre (soit ~5 mg/L [0,8 - 10] et 6 mg/L [<0,8 - 25])). Treize des 22 nourrissons ont eu des épisodes d'hypoglycémie dans un intervalle de temps de 1 à 67 heures après la naissance, ces épisodes étant toutefois tous asymptomatiques. La concentration plasmatique moyenne maternelle de valproate total au 3ème trimestre était corrélée négativement avec la glycémie des nouveau-nés 1 heure après l'accouchement (p < 0,0003) ainsi qu'avec la survenue d'épisodes hypoglycémiques (p < 0,0001). Dix nourrissons ont également développé un « syndrome de sevrage » (irritabilité, agitation, hypertonie, crises, vomissements) ne disparaissant pas après perfusion de glucose. La survenue de ce syndrome a été corrélée positivement avec la dose moyenne maternelle de valproate au 3ème trimestre ainsi qu'avec la concentration plasmatique maternelle de valproate libre à l'accouchement (p < 0,02).

Koch *et al.* (1996) ont étudié la relation entre les concentrations sériques d'anti-épileptiques de mères épileptiques traitées et le comportement néonatal et fonctions neurologiques d'enfants durant la petite enfance. Parmi 40 enfants nés de femmes épileptiques traitées soit par monothérapie de primidone/phénobarbitone (n = 18), de phénytoïne (n = 14) ou d'acide valproïque (n = 9), seuls les

[22] Les données sur les malformations incluent l'avortement thérapeutique tandis que les données sur les anomalies mineures ne concernent que les nouveau-nés.

nouveau-nés de mères traitées par monothérapie d'acide valproïque ont montré un score d'hyperexcitabilité néonatale significatif (r = 0,95 ; p < 0,01 ; n = 7) par rapport à un groupe de nouveau-nés contrôle (n = 65). La concentration sérique moyenne en valproate total du cordon était de 28,7 mg/L ± 18,1 (dosage par GC-MS). L'hyperexcitabilité des nouveau-nés exposés au valproate *in utero* a été corrélée significativement à un dysfonctionnement neurologique mineur, voire majeur (entre autres, évaluation posturale, de la coordination des extrêmités, la capacité de manipulation fine, la (dys)kinésie)) à l'âge de 6 ans (r = 0,84, p < 0,05, n = 7).

Dans l'étude de Kacirova *et al.* (2015) ont été mises en évidence des corrélations négatives significatives entre la taille de nouveau-nés à la naissance et : a) la concentration sérique de valproate total mesurée à l'accouchement chez des mères épileptiques traitées par valproate en monothérapie (r = -0,5123 ; p = 0,0032 ; n = 36) et la concentration en valproate total du cordon ombilical de nouveau-nés issus de mères traitées par valproate en monothérapie (r = -0,3925 ; p = 0,0290 ; n = 36). Ces corrélations significatives ont été également observées en considérant l'ensemble des couples mères-nouveau-nés de l'étude (36 mères en monothérapie de valproate ; 7 mères traitées par valproate et lamotrigine ; 15 mères traitées en plurithérapie d'anti-épileptiques incluant le valproate). Au moment de l'accouchement, les concentrations sériques maternelles de valproate variaient entre 5,3 et 59,5 mg/L et les concentrations dans le sérum des cordons variaient entre 5,4 et 72,1 mg/L (dosage par GC-FID). Des corrélations inverses statistiquement significatives entre le poids à la naissance et les concentrations maternelles de valproate (r = -0,3602 ; p = 0,0081 ; n = 58), et les concentrations sériques du cordon ombilical (r = -0,2770 ; p = 0,0447 ; n = 58) n'ont été démontrées que pour l'ensemble des mères (monothérapie + polythérapie).

6.3.1.3 Hyperammoniémie

La corrélation entre concentrations sériques de valproate total (et libre) et concentrations plasmatiques d'ammoniaque chez des patients atteints d'épilepsie a été exploré par Itoh *et al.* (2012). En tout, 38 données couplées provenant de 19 patients japonais ont été analysées. Les patients co-médiqués avec des médicaments pouvant modifier le taux d'ammoniaque plasmatique ont été exclus ; l'exclusion de patients co-médiqués par d'autres anti-épileptiques que le valproate n'est toutefois pas précisée. L'hyperammoniémie a été définie par un seuil d'ammoniaque plasmatique supérieur à 60 µmol/L. Des corrélations positives significatives ont été observées entre le taux d'ammoniaque plasmatique et la concentration sérique résiduelle de valproate total (r = 0,55 ; p = 0,00086) ainsi que la concentration sérique résiduelle de valproate libre (r = 0,58 ; p = 0,00041). Les valeurs seuils de concentrations sériques prédictives d'hyperammoniémie suivantes ont été déterminées : 90,9 mg/L de valproate total et 8,65 mg/L de valproate libre. Les dosages de valproate ont été faits par FPIA, après étape d'ultrafiltration préalable pour le valproate libre (LD non précisée).

6.3.1.4 Effets hématologiques

Gidal *et al.* (1994) ont étudié la relation entre dose ou concentration plasmatique de valproate et numération plaquettaire, temps de saignement, niveaux du facteur de von Willebrand chez 27 patients épileptiques (âge moyen : 32 ± 7 ans ; 17 femmes et 10 hommes) traités par valproate en monothérapie, en comparaison avec 11 patients sains appariés en termes d'âge et de sexe. La dose quotidienne moyenne était de 16,6 ± 14 mg/kg ; les concentrations plasmatiques résiduelles moyennes de valproate total et libre étaient respectivement de 68,3 ± 53 mg/L et 9,4 ± 11,6 mg/L

(prélèvement à jeûn, dosage par GC-FID après étape d'ultrafiltration préalable pour le dosage du valproate libre). La numération plaquettaire était significativement moins élevée chez les patients traités par valproate (180000/µL ± 60000 ; dont 2 patients en thrombocytopénie <100000 µL) *vs* les contrôles (248000/µL ± 27000) ($p < 0,01$). Le temps de saignement était significativement allongé pour les patients (7 ± 3 min) par rapport aux contrôles (4 ± 1,5 min) ($p < 0,05$). Des différences significatives ont aussi été observées pour différents tests d'aggrégation plaquettaire. Par contre, aucune différence significative n'a été observée pour les niveaux du facteur de von Willebrand. Parmi les patients, la numération plaquettaire ainsi que les réponses d'aggrégation et de libération du collagène, de l'acide arachidonique et de l'adénosine diphosphate étaient inversement corrélées avec la dose quotidienne de valproate et la concentration plasmatique de valproate total (et libre) ($p < 0,05$). A l'inverse, une corrélation positive significative a été observée entre le temps de saignement et la dose quotidienne de valproate et la concentration plasmatique de valproate total (et libre). Les auteurs concluent à une relation significative entre altération de la fonction plaquettaire et dose quotidienne et concentration plasmatique de valproate (fraction libre ou totale).

6.3.2 Données bibliographiques sur la corrélation entre l'exposition (atmosphérique ou cutanée) et les niveaux plasmatiques ou sériques de valproate total observés

Il n'existe pas de données d'exposition provenant d'études de terrain, d'études chez des volontaires ou chez des patients traités au valproate établissant une corrélation entre une exposition atmosphérique (ou cutanée) au valproate et des concentrations de valproate total sanguin.

6.3.3 Données bibliographiques sur la corrélation entre doses posologiques de valproate et niveaux plasmatiques ou sériques de valproate total observés

Tisdale *et al.* (1992) ont étudié la relation entre les doses de valproate administrées et les concentrations sériques de valproate total chez 60 patients épileptiques (30 femmes et 30 hommes), âgés de 21 à 65 ans, traités par monothérapie de valproate avec une dose moyenne quotidienne de 19,23 mg/kg [10,46-42,72 mg/kg], soit environ 1346 mg pour un individu de 70 kg. Les prélèvements sanguins ont été effectués soit immédiatement avant la 1ère prise quotidienne de valproate, soit 1-3 heures après le moment où la concentration sérique de valproate était estimée être la plus faible. Le valproate total sérique a été mesuré par FPIA (CV = 2,6-3,7%, LD = 0,7 mg/L). Les nombres de couple de données concentration sérique : dose quotidienne de valproate suivants ont été obtenus : 1 couple pour 8 patients, 2 couples pour 18 patients, 3 couples pour 10 patients, 4 couples pour 8 patients, 5 couples pour 14 patients et 6 couples pour 2 patients. Les concentrations sériques de valproate total sont uniquement indiquées graphiquement et semblent se situer environ entre 40 et 120 mg/L. Une droite de régression linéaire entre la concentration sérique de valproate total et dose quotidienne moyenne de valproate est présentée graphiquement (pas d'équation ; ordonnée à l'origine correspondant à une concentration de valproate total sérique d'environ 50 mg/L), avec **$r = 0,63$ et $p < 0,01$**. Le rapport moyen concentration sérique de valproate: dose moyenne quotidienne était de 4,47 (± 1,29), avec une grande variabilité (CV = 28,9%).

Tesen *et al.* (2017) ont conduit une étude chez 139 patients hospitalisés (90 femmes et 49 hommes, âgés de 13 à 55 ans), traités avec le valproate pour des troubles psychiatriques (les patients recevant une co-médication susceptible de modifier les niveaux plasmatiques de valproate ont été

exclus ; 40 patients recevaient par ailleurs un traitement anti-dépresseur). Le valproate plasmatique a été mesuré par HPLC-UV après dérivatisation par 2-bromo-2′-acétonaphthone (LD = 0,01 mg/L). Le moment de prélèvement n'est pas précisé. La dose moyenne de valproate était de 678,4 mg (± 273,9) ; la concentration plasmatique moyenne de valproate total de 56,2 mg/L (± 26,2). Une corrélation significative a été observée entre les doses quotidiennes de valproate et les concentrations plasmatiques de valproate total **(r = 0,565 ; p < 0,001)**. L'équation de la droite de régression linéaire n'est toutefois pas indiquée (selon le graphique, l'ordonnée à l'origine correspond à une concentration de valproate total plasmatique d'environ 15 mg/L).

Gidal *et al*. (1995) ont recruté des patients épileptiques sous monothérapie de valproate âgés de 18 à 65 ans. Les 32 patients (13 femmes, 19 hommes) inclus dans l'étude recevaient une dose quotidienne stable depuis 60 jours au minimum et n'étaient pas co-médiqués par des médicaments connus pour induire ou inhiber le métabolisme du valproate. Les intervalles de dosage des patients (6 ou 8 heures) ont été normalisés 3 jours avant les prélèvements sanguins. Les échantillons ont été prélevés dans des Vacutainers® non héparinés approximativement à la même heure chaque matin et immédiatement congélés à -70°C jusqu'au moment de l'analyse. Le valproate total (et libre) dans le plasma a été déterminé par GC capillaire (CV de 3,93% à 125 mg/L et 5,68% à 5 mg/L). Deux couples de données concentration plasmatique de valproate total : dose quotidienne à l'état d'équilibre ont été obtenus pour 7 patients et un couple de données a été obtenu pour les 25 autres patients. Une corrélation significative a été observée entre la dose quotidienne (x ; moyenne de 22,8 mg/kg (± 10,3), soit environ 1600 mg pour un individu de 70 kg) et la concentration plasmatique de valproate total (y ; moyenne de 13,2 mg/L (± 10,6)), avec une droite de régression d'équation: **y = 2,77 x + 34,55 (r = 0, 82 ; p ≤ 0,001)**.

Dans l'étude d'Omtzigt *et al.* (1992), une corrélation significative a été observée entre la dose de valproate (~ 1g quotidiennement en moyenne) de 52 patientes épileptiques enceintes (x ; mg/kg/j et la concentration de valproate total dans le sérum maternel mesurée avant amniocentèse (y ; mg/L) avec pour équation de régression : **y = 2,13 x + 13,87** (**r = 0,59 ; p < 0,05 ; n = 50,** les données de valproate total sérique < 6 µg/L de patientes dont l'observance thérapeutique était douteuse n'étant pas considérées pour l'établissement de la droite de régression).

Les corrélations significatives entre doses de valproate par voie orale et concentrations sériques ou plasmatiques de valproate total reportées dans ces études ont été établies pour des gammes de doses thérapeutiques de valproate, soit des doses bien plus élevées *a priori* que les niveaux d'exposition des travailleurs sur leur lieu de travail. Les ordonnées à l'origine des droites de régression (indiquées graphiquement dans les études de Tisdale *et al.* (1992) et Tesen *et al.* (2017) et *via* des équations pour les études de Gidal *et al.* (1995) et Omtzigt *et al.* (1992)) indiquent des concentrations de valproate sériques ou plasmatiques entre 15 mg/L et 50 mg/L pour des doses nulles d'administration de valproate, ce qui de fait n'appuie pas l'utilisation de ces équations afin de déterminer la concentration sérique ou plasmatique de valproate total correspondant à une dose critique d'exposition dans le domaine des faibles doses.

6.3.4 Facteurs pouvant influencer l'interprétation des résultats de dosage plasmatique ou sérique de valproate total

Mis à part les cas spécifiques de travailleurs sous traitement par un médicament à base de valproate et ses dérivés (e.g. Dépakine®, Dépamide®, Dépakote®) où les concentrations plasmatiques ou

sériques en valproate total seront évidemment augmentées, l'influence des facteurs ci-dessous, susceptibles d'influencer les concentrations de valproate plasmatiques ou sériques lors de fortes doses d'exposition (domaines des doses thérapeutiques par exemple) n'est pas connue dans le domaine des doses plus faibles de valproate auxquelles sont susceptibles d'être exposés les travailleurs sur leur lieu de travail.

Tableau 16 : Synthèse des facteurs pouvant affecter l'interprétation des résultats

Valproate total dans le sang (plasma ou sérum)	
Traitement médicamenteux	Une augmentation des concentrations plasmatiques ou sériques de valproate total est attendue par traitement à la Dépakine®, Dépamide® ou au Dépakote®. Une diminution en concentration sanguine de valproate peut être générée en cas d'association avec (Eurofins Biomnis, 2014) : - d'autres anti-épileptiques : carbamazépine (Tégrétol®), phénobarbital (Gardénal®, Aparoxal®, Alepsal®, phénytoïne (Di-Hydan®, Dilantin®), primidone (Mysoline®) - la Méfloquine (Lariam®) - l'aztréonam (Azactam®), les pénèmes : imipénème (Tienam®), méropénème, etapénème (Invanz®) - la rifampicine (Rifadine®, Rifater®) - le millepertuis La sertraline, l'érythromycine, l'izoniazide et la cimétidine seraient également susceptibles d'augmenter les concentrations sériques de valproate (Zaccara et Perucca, 2014). Les médicaments contenant des oestrogènes augmenteraient la clairance du valproate et réduiraient les concentrations sériques d'acide valproïque d'environ 20% (Galimberti *et al.,* 2006).
Prise alimentaire	Non ; il est à noter toutefois que l'apport alimentaire retarde l'absorption du valproate mais n'en diminue pas sa biodisponibilité (Levy *et al.,* 1980).
Tabac	Non
Facteurs individuels physiologiques ou pathologiques	Les polymorphismes G211T et C161T du gène *UGT2B7* sont associés à une modification des concentrations plasmatiques de valproate (Wang *et al*., 2018b). Le polymorphisme du gène *CYP2C19* est également associé à une modification des concentrations sériques de valproate (Song *et al.,* 2020).
Co-exposition à une ou plusieurs substance(s)	NR
Voie(s) d'exposition(s), description de la tâche	NR
Activité physique, effort, …	NR
Fréquence et durée de l'exposition	NR

6.3.5 Modalités de prélèvement

6.3.5.1 Moment du prélèvement

Compte-tenu de la demi-vie d'élimination terminale du valproate comprise entre 10 et 16 heures, une accumulation de l'IBE retenu, le valproate total plasmatique ou sérique, est attendue au cours de la semaine de travail.

Un moment de prélèvement en fin de poste, en fin de semaine est de ce fait recommandé.

6.3.5.2 Méthodes de prélèvement

Prélèvement sanguin sur tube sec (bouchon rouge) pour un dosage dans le sérum ou tube contenant de l'héparinate comme anticoagulant pour un dosage dans le plasma.

Ne pas utiliser de tube contenant du citrate ou de l'oxalate (Warner *et al.,* 1998). Ne pas utiliser de tube avec gel séparateur (le valproate étant susceptible d'être absorbé par le gel).

6.3.5.3 Conservation, transport des prélèvements

Zhao *et al*. (2017) n'ont pas observé de dégradation significative des prélèvements de sérum stockés à température ambiante pendant 12 heures ou après trois cycles de congélation-décongélation à -80°C pendant 1 mois. Ces résultats ont été confirmés par Abbaspour *et al*. (2018) et Wen *et al. (*2018).

Warner *et al.* (1998) indiquent une stabilité des prélèvements de sérum pendant 30 min au minimum, à 60°C.

IBE	Valproate total dans le sang (plasma ou sérum)
Moment du prélèvement	Fin de poste, fin de semaine
Matrice de prélèvement	Sang total
Méthode de prélèvement	- Tube Héparine sodium (bouchon vert) pour dosage dans le plasma ; - Tube sec sans gel (bouchon rouge) ou microtube rouge sec sans gel pour dosage dans le sérum.
Précautions, conservation, transport des prélèvements	Décantation et transport réfrigéré des échantillons Respect des délais de conservation des échantillons : - 24h à température ambiante; - 7 jours entre 2-8°C; - 1 mois à -20°C

6.4 Biométrologie

Il existe de nombreuses méthodes utilisant différentes techniques analytiques disponibles pour mesurer le valproate total plasmatique ou sérique. Les plus couramment utilisées sont les techniques immunochimiques (EMIT, FPIA, …), basées sur le principe de la réaction antigène/anticorps, qui sont peu sensibles et manquent de spécificité (réactions croisées). Ces techniques sont bien adaptées au suivi thérapeutique hospitalier des patients épileptiques mais sont d'un intérêt limité pour évaluer une exposition environnementale/professionnelle, au regard des concentrations bien plus faibles attendues.

Par conséquent, le recours à une technique d'analyse plus sensible est nécessaire pour l'analyse du valproate en population professionnellement exposée (Anses, 2019). Les techniques chromatographiques gazeuses couplées à un détecteur à ionisation de flamme (GC-FID) ou à la

spectrométrique de masse (GC-MS)[23] et chromatographiques liquides couplées à un détecteur UV[24] ou à la spectrométrique de masse présentent une bonne spécificité et des valeurs de sensibilité bien plus faibles que les techniques immunochimiques. Certaines de ces méthodes analytiques relatives au dosage de valproate total dans le plasma sont renseignées dans le Tableau 17. Celles-ci ont toutefois été développées dans un cadre de suivi thérapeutique des concentrations de valproate total plasmatique de sujets traités et n'ont pas été optimisées pour l'analyse du valproate total plasmatique (ou sérique) dans les gammes de concentrations bien plus faibles susceptibles d'être observées *a priori* lors de la mise en place d'une SBEP au valproate.

[23] Les méthodes de dosage par GC-MS nécessitent des procédures de dérivatisation, en raison de la faible volatilité du valproate (Wu et Lu, 2014).

[24] La structure du valproate étant dépourvue de chromophore ou de fluorophore, un marquage avec un groupement suffisamment sensible pour l'analyse des traces est nécessaire pour un dosage en chromatographie liquide couplée à la détection UV (ou par fluorescence).

Tableau 17 : Méthodes analytiques adaptées pour le dosage de valproate total dans le plasma lors d'une surveillance biologique de travailleurs

	Méthode 1	Méthode 2	Méthode 3	Méthode 4	Méthode 5
Technique d'analyse	GC-MS après dérivation par du BSTFA - TMCS	LC-MS/MS	GC-EI-MS après dérivation BSTFA - TMCS	LC-MS/MS	LC-UV
Limite de détection (LD) (mg/L)	Fixée arbitrairement à 0,05	0,03	NR	NR	0,01
Limite de quantification (LQ) (mg/L)	0,05	2,03*	1,0	1,0	0,05
Fidélité	<15% à la LD	4%	<10%	<15%	<5%
Justesse	NR	- 8,4%	<10%	<15%	<2,5%
Etalon de référence	Acide 1 méthyl-1-cyclohexane carboxylique	Effets matrice négligeables (90% rendement d'extraction)	Valproate-d_4	Acide benzoïque comme étalon interne	Caprylate de sodium comme étalon interne
Traitement avant analyse	Extraction liquide en milieu acide ($HClO_4$)	Extraction en phase solide	Extraction liquide/liquide à l'acétate d'éthyle	Extraction liquide/liquide à l'acétate d'éthyle	Dérivation par 2-bromo-2'-acétonaphthone en présence d'éther-couronne puis SPE en mode espace de tête
Existence d'un programme de contrôle qualité inter-laboratoire	NR	NR	NR	NR	NR
Références	Sanofi citant Odusote et Sherwin (1981)	Gao *et al.* (2011)	Jawień *et al* (2017)	Wen *et al.* (2018)	Zhang *et al.* (2014)

BSTFA : O-bis (triméthylsilyl) trifluoroacétamide ; GC-EI-MS : chromatographie en phase gazeuse couplée avec une spectrométrie de masse à ionisation électronique ; SPE : Extraction en phase solide ; TMCS : triméthylchlorosilane ; NR : non renseigné
*Point le plus bas de la gamme d'étalonnage

6.5 Construction des valeurs limites biologiques et choix de valeurs biologiques de référence

6.5.1 Valeur limite biologique

La VLB doit couvrir l'ensemble des travailleurs potentiellement exposés. La VLB doit également être protectrice pour les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes n'ayant pas encore déclaré leur grossesse. Les effets sur la reproduction et le développement embryo-fœtal sont considérés par les experts de l'Anses comme sévères. La raison principale est que la période de l'embryogenèse est critique pour le développement du fœtus et qu'une seule exposition, même très courte, est susceptible d'entraîner des conséquences irréversibles (Anses, 2017b). Concernant le

valproate, au regard des éléments disponibles dans la littérature, l'effet tératogène est retenu comme effet critique en raison de sa gravité et de sa survenue à des doses thérapeutiques parmi les plus basses.

L'effet critique considéré est donc l'effet tératogène. Pour la dérivation d'une VTR reprotoxique et d'une VLEP-8h pour le valproate, les experts ont retenu comme dose critique **une $BMD_{5\%}L_{95\%}$ de 158 mg/j,** correspondant à **2,26 mg/kg/j** (en considérant un poids de 70 kg par défaut). Cette dose critique a été établie sur la base d'une relation dose-réponse modélisée à partir des données individuelles du registre EURAP utilisées dans l'étude de Tomson *et al.* (2018) (cf. §4.2.1.3). Dans cette étude, une augmentation significative du risque de malformation congénitale majeure (MCM) a été mise en évidence, d'une part en comparaison avec l'antiépileptique connu pour entrainer le moins de cas de MCM (lamotrigine) et, d'autre part avec le plus faible intervalle de doses du valproate renseigné dans le registre EURAP (Tableau 18).

Tableau 18 : Résultats de l'analyse multivariée pour les MCM induites par le valproate (Tomson *et al*., 2018)

	OR	$IC_{95\%}$	p
Comparaison avec la lamotrigine à ≤ 325 mg/j			
≤ 650 mg/j	2,7	1,67-4,38	0,0002
>650 - ≤ 1450 mg/j	4,72	3,11 – 7,18	0,0002
> 1450 mg/j	13,52	7,73 – 23,64	0,0002
Comparaison avec la plus faible classe de dose de valproate (≤ 60 mg/j)			
>650 - ≤ 1450 mg/j	1,75	1,12 – 2,73	0,0147
> 1450 mg/j	5,0	2,79 – 8,97	0,0002

L'étude de Battino *et al.* (1992b) (cf. §6.3.1.1) est la seule étude permettant d'identifier une concentration plasmatique moyenne de valproate total correspondant à une NOAEL pour l'effet le plus sensible retenu, soit les malformations congénitales. Au 1er trimestre de grossesse, une concentration plasmatique moyenne de valproate total de 226,3 ± 131,8 µmol/L (soit 32,63 ± 19,01 mg/L) a été mesurée chez des mères épileptiques en monothérapie de valproate et n'ayant pas eu de nouveau-nés malformés. Toutefois, cette étude n'inclut que 22 cas de grossesse avec exposition *in utero* de valproate administré en monothérapie. De fait, les experts préfèrent retenir comme point de départ pour dériver la VLB la dose critique de 158 mg/j (soit 2,26 mg/kg/j pour un individu de 70 kg), correspondant à la $BMD_{5\%}L_{95\%}$ établie sur la base d'une modélisation d'une relation dose-réponse à partir des données individuelles du registre EURAP.

Différentes approches possibles de dérivation de la VLB à partir de cette dose critique sont décrites ci-dessous.

6.5.1.1 Calcul à partir de la Dose Journalière d'Imprégnation Maximale Admissible (DJIMA)

Une DJIMA est estimée à partir de la dose critique retenue de 158 mg/j ($BMD_{5\%}L_{95\%}$), en appliquant un facteur d'incertitude (UF total de 15 (UF_H de 5 pour la variabilité interindividuelle, UF_A de 1 pour la variabilité inter-espèce (données humaines), UF_L de 1 du fait de l'utilisation d'une BMDL comme POD et UF_D de 3 pour l'insuffisance de données), selon l'équation suivante :

DJIMA (mg/j) = BMDL (mg/j) / UF

Avec :

DJIMA : Dose Journalière d'Imprégnation Maximale Admissible

UF : Facteur d'incertitude de 15 (UF_H = 5 ; UF_A = 1 ; UF_L = 1 ; UF_D = 3)

DJIMA = 158 mg/j / 15 = 10,2 mg/j

La VLB peut être calculée sur la base de cette DJIMA, de la biodisponibilté du valproate et de son volume de distribution, selon l'équation suivante:

VLB (mg/L) = (DJIMA (mg/j) x B) / (Vd (L/kg) x PC (kg))

avec :

B : Biodisponibilité du principe actif → 90-100% → choix du 90%

Vd : Volume de distribution plasmatique (L/kg) → Vd = 0,1 à 0,5 L/kg (Abbasi *et al.*, 2018 ; Methaneethorn, 2018). Prise en compte du Vd le plus pénalisant, soit 0,5 L/kg.

PC : Poids corporel (kg) → choix de 70 kg.

VLB (plasma) = (10,2 mg/j x 0,9) / (0,5 L/kg x 70 kg) = 0,27 mg/L

On constate toutefois que cette approche n'intègre pas de paramètres PK permettant d'intégrer la cinétique quotidienne de valproate total plasmatique et notamment sa clairance plasmatique. La valeur calculée correspond davantage à un Cmax après exposition à une dose unique. Cette approche n'est donc pas considérée comme suffisamment robuste pour la dérivation d'une VLB du valproate.

6.5.1.2 Calcul à partir de la concentration d'IBE correspondant à la dose critique retenue

La concentration de valproate total dans le plasma correspondant à une exposition à la dose critique retenue (2,26 mg/kg/j en considérant un poids de 70 kg) dénommée ci-après « équivalent de biosurveillance (BE)-POD » peut-être estimée sur la base de la biodisponibilité du valproate et de sa clairance totale (Ramoju e*t al.,* 2020) :

BE-POD (mg/L) = POD (mg/kg/j) * B / CL (L/kg pc/j)

avec:

B : Biodisponibilité du principe actif → 90-100% → choix du 90%

CL : Clairance plasmatique totale (L/kg pc/j) → 0,2 en moyenne selon Methaneethorn (2018) ; Ogungbenro *et al.* (2014) ainsi que pour les sujets de sexe féminin spécifiquement selon Ibarra *et al.* (2013); entre 0,1 et 0,2 selon Gugler *et al.* (1977), Klotz et Antonin (1977) ou encore Schobben *et al.* (1975) (cf. §3.1.4) → choix du 0,2 L/kg pc/j.

Avec une CL de 0,2 L/kg pc/j : BE-POD (plasma) = 2,26 mg/kg/j * 0,9 / 0,2 L/kg/j = 10,2 mg/L

La VLB peut être calculée après application d'un UF total de 15 (UF_H = 5 ; UF_A = 1 ; UF_L = 1 ; UF_D = 3), selon l'équation suivante :

VLB (mg/L) = BE-POD (mg/L) / UF

VLB (plasma) = 10,2 mg/L / 15 = 0,68 mg/L

Cette approche de dérivation intègre la clairance du valproate au cours d'une journée. En considérant une valeur de clairance de 0,2 L/kg pc/j, une VLB de 0,68 mg/L est obtenue. Toutefois, la clairance du valproate augmentant avec la dose de valproate administrée (cf §6.1.2.1), il peut être justifié de considérer une clairance plus faible au regard du domaine des faibles doses d'exposition au valproate attendues en milieu de travail. Ainsi, en considérant une valeur de clairance de 0,1 L/kg pc/j, la VLB obtenue serait de 1,4 mg/L.

6.5.1.3 Calcul à partir d'équations de corrélation entre doses de valproate administrées et concentrations d'IBE

Gidal *et al*. (1995) ainsi qu'Omtzigt *et al.* (1992) indiquent des équations de corrélation significatives entre doses thérapeutiques de valproate administrées chez des patients épileptiques et concentrations d'IBE mesurées (cf. §6.3.3). La concentration de valproate total plasmatique ou sérique correspondant à une exposition à la dose critique retenue peut être estimée selon ces équations :

a) Equation de Gidal *et al.* (1995) (r = 0,82 ; p ≤ 0,001 ; n = 32 patients épileptiques en monothérapie (39 données couplées)) :

[Valproate total plasmatique (mg/L)] = 2,77*Dose de valproate (mg/kg/j) + 34,55

= 2,77*2,26 + 34,55

= 40,9 mg/L

⇨ **VLB (plasma) = [Valproate total plasmatique (mg/L)] / UF**

= 40,9 mg/L / 15 = 2,7 mg/L

On peut constater cependant que la valeur de l'ordonnée à l'origine de cette équation est élevée (34,55) alors qu'en l'absence d'administration de valproate, une imprégnation n'est pas attendue. Ainsi, pour une dose orale de 2,26 mg/kg/j de valproate, cette équation indique qu'une concentration de valproate total plasmatique de 40,9 mg/L serait attendue, soit une concentration générée normalement par une dose thérapeutique de valproate.

b) Equation de Omtzigt *et al*. (1992) (r = 0,59 ; p < 0,05 ; n = 50 patientes entre 6-14 semaines de grossesse, en mono- ou plurithérapie) :

[Valproate total sérique (mg/L)] = 2,13*Dose de valproate (mg/kg/j) + 13,87

= 2,13*2,26 + 13,87

= 18,7 mg/L

⇨ **VLB (sérum) = [Valproate total sérum (mg/L)] / UF**

= 18,7 mg/L / 15 = 1,2 mg/L

Cette équation, également établie à partir de doses posologiques élevées de valproate, indique qu'une concentration de valproate total plasmatique de 18,7 mg/L serait attendue pour une dose orale de 2,26 mg/kg/j de valproate, soit là encore une concentration quasiment aussi élevée que

celle observée dans l'étude de Reith *et al.* (2001) dans laquelle 6 volontaires sains ont reçu une dose quotidienne de 400 mg de valproate.

Tel qu'indiqué dans le chapitre 6.3.3, ces équations ont été établies pour des gammes de doses thérapeutiques de valproate, bien plus élevées que les gammes de doses d'exposition auxquelles sont vraisemblablement susceptibles d'être exposés des travailleurs sur leur lieu de travail. Ceci n'appuie pas de fait leur utilisation pour la dérivation de la VLB.

6.5.1.4 Calcul à partir de l'estimation par modélisation pharmacocinétique de la concentration d'IBE correspondant à la dose critique retenue

Les prédictions de concentrations plasmatiques de valproate total après administration par voie orale publiées par Ogungbenro *et al*. (2014), *via* un modèle PBPK, n'ont pû être reproduites.

De fait, un modèle PK bi-compartimental de population (Figure 5) a été utilisé, celui développé par Ibarra *et al.* (2013). Ce modèle a été élaboré afin de caractériser l'excrétion de valproate après l'administration d'une dose unique de 500 mg d'une formulation à libération retardée, en tenant compte notamment d'une recirculation entéro-hépatique de valproate. L'avantage de ce modèle est notamment qu'il a été calibré sur des données issues de 14 volontaires sains (non épileptiques) et que les estimations des concentrations plasmatiques de valproate total après exposition par voie orale tiennent compte des différences statistiquement significatives observées pour certains paramètres PK du valproate entre sujets masculins et féminins (le C_{max} et l'AUC notamment). L'effet critique retenu pour la dérivation de la VLB étant les MCM, des équations du modèle ainsi que des paramètres PK calibrés selon les données observées chez des sujets de sexe féminin ont été utilisés.

Le modèle inclut un compartiment central ainsi qu'un compartiment représentant la vésicule biliaire.

Les hypothèses suivantes ont été faites afin de permettre l'estimation des paramètres :

- tous les processus ont suivi une cinétique de premier ordre ;
- le VPA-G et le valproate peuvent tous deux être sécrétés dans la bile ;
- la conversion de VPA-G en valproate avec réabsorption postérieure de la quantité totale de valproate a été prise en compte ;
- l'élimination du valproate a été simulé par deux voies : (1) élimination vers la vésicule biliaire sous forme de valproate ou de VPA-G conduisant à une réabsorption ultérieure de valproate, et (2) élimination par toute autre voie, y compris la fraction non réabsorbée de VPA-G sécrétée dans la bile ;
- un seul événement de réabsorption a été considéré ;
- la recirculation entérohépatique a été modélisée comme un événement discret, en accord avec une sécrétion bilaire physiologique ; cette sécrétion dans l'intestin est supposée être instantanée puis ensuite absorbée dans le sang.

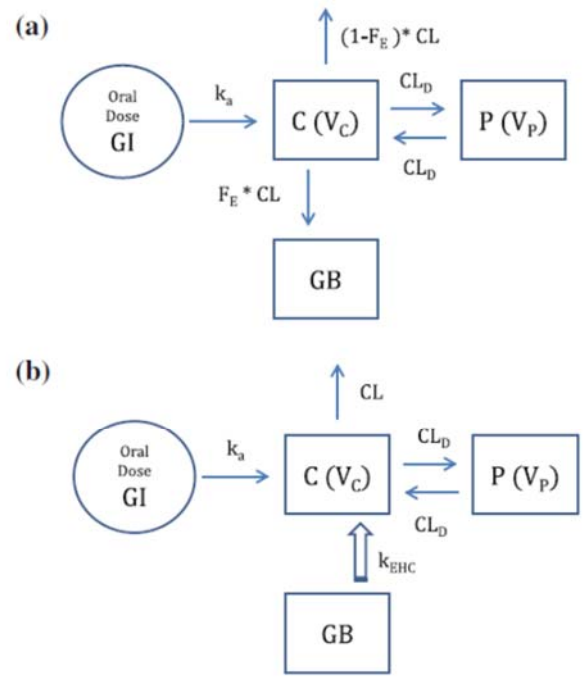


Fig. 1 Proposed pharmacokinetic model for VPA EHC before (a) and after (b) reabsorption onset, being: *GI* gastrointestinal tract compartment containing drug dosage, *C* central compartment, *P* peripheral compartment, *GB* gall bladder compartment. Refer to Table 2 for the meaning of pharmacokinetic parameters symbols. Note: elimination to GB (F_E * CL) persists in **b** within total elimination CL

Figure 5 : Modèle PK bi-compartimental du valproate proposé par Ibarra *et al.* (2013). Une recirculation entérohépatique de valproate y est décrite avec : (a) une accumulation dans la vésicule biliaire (compartiment GB), suivie d'un relâchement de la bile dans l'intestin et (b) d'une réabsorption

Le modèle a été calibré sur des données obtenues auprès de 14 volontaires (7 hommes et 7 femmes) exposés au valproate. En effet, les concentrations plasmatiques de valproate total de ces 14 sujets sains ont été mesurées par HPLC-UV jusqu'à 48 heures après administration de la dose orale de valproate (500 mg). Une analyse de sensibilité du modèle ou une validation finale avec d'autres données expérimentales ne sont toutefois pas renseignées. Certaines caractéristiques de cette étude conduite par Ibarra *et al.* (2013) sont décrites dans le Tableau 19.

Tableau 19 : Caractéristiques de l'étude d'Ibarra *et al.* (2013)

N	Genre H/F (%)	Age (ans) Moy ± EC [Intervalle]	Poids (kg) Moy ± EC [Intervalle]	Dose de valproate (divalproex de Na) administrée par voie orale	Nombre de prélèvements [par individu]	Moment de prélèvement après administration	Méthode analytique [LQ]
14 (étude PK de bio-équivalence)	50/50	[19-35]	Hommes : 79 ± 9,7 Femmes : 59 ± 8,3	Dose unique de 500 mg en condition de jeûne	105 [15]	0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 16, 24, 36, 48 h	HPLC-UV (% CV < 8) [1,5 mg/L]

HPLC-UV: chromatographie liquide à haute performance avec détection en ultraviolet

Les valeurs des paramètres du modèle, optimisées sur les données expérimentales de l'étude menée sur les 14 volontaires, sont présentées dans le Tableau 20.

Tableau 20 : Définition, valeur moyenne et coefficient de variation des paramètres du modèle pharmacocinétique d'Ibarra *et al.* (2013)

Paramètre[1]	Valeur moyenne des paramètres	CV (%)	Définition
k_a (h^{-1}) = $\theta_1 - \theta_2$ x PC	θ_1 = 2,91 θ_2 = 0,0184	24,4	Constante d'absorption orale
V_c (L) = $\theta_3 - \theta_4$ x (PC/70)	θ_3 = 9,60 θ_4 = 0,134	21,2	Volume du compartiment central
V_P (L) = θ_5	θ_5 = 4,95	23,9	Volume du compartiment périphérique
CL_D (L/h) = θ_6	θ_6 = 0,559	16,0	Clairance distributionnelle
CL (L/h) = θ_7 x (1-S-CT) + θ_8 x (S+CT)	θ_7 = 0,581 θ_8 = 0,900	21,2	Clairance d'élimination
F_E = θ_9 x (1-S-CT) + θ_{10} x (S+CT)	θ_9 = 0,462 θ_{10} = 0,218	41,1	Fraction réabsorbée
tl_{ag} (h) = θ_{11} x (1-S-CT) + θ_{12} x (S+CT)	θ_{11} = 2,21 θ_{12} = 2,00	37,7	Délai entre l'administration par voie orale de valproate et le début de l'absorption intestinale
T_{EHC} (h) = θ_{13}	θ_{13} = 8,27	18,9	Moment du déclenchement de la réabsorption après ingestion
K_{EHC} (h^{-1}) = θ_{14}	θ_{14} = 1,20	38,7	Constante de réabsorption

[1] S représente le sexe (0 = femme; 1 = homme) ; CT correspond à la prise de médication contraceptive (1 = femme sous médication contraceptive (drospirénone et éthinylestradiol); 0 = pas de médication contraceptive).

Pour l'estimation de l'exposition interne lors d'une exposition à la $BMD_{5\%}L_{95\%}$ de 158 mg/j, les simulations ont été effectuées pour des femmes ne prenant pas de médication contraceptive (S = 0 et CT = 0) en présumant un poids corporel (PC) de 70 kg.

Les schémas posologiques des femmes recevant du valproate, dont les doses inscrites au registre EURAP ont été utilisées dans l'étude de Tomson *et al.* (2018) n'étant pas précisément connus, 3 scénarios d'exposition correspondant à 3 schémas posologiques différents ont été testés :

- *Scénario 1* : dose orale unique égale à la dose critique de 158 mg ;
- *Scénario 2* : doses orales équivalentes à la moitié de la dose critique de 158 mg/j, administrées à 12 heures d'intervalle (soit une dose 79 mg à 9h00 et une dose de 79 mg à 21h00)
- *Scénario 3* : dose critique de 158 mg moyennée sur 16 heures (période d'éveil) (soit 158 mg administrée de façon constante sur une période de 16 heures).

Pour chacun de ces 3 scénarios, 3 constantes d'absorption Ka ont été considérées sur la base du Ka moyen renseigné par Ibarra *et al.* (2013) ($Ka_{(moy)}$ = 1,6 h^{-1}) ainsi que des Ka minimum et maximum

indiqués dans la revue conduite par Methaneehorn (2018) ($Ka_{(min)}$ = 0,38 h^{-1} ; $Ka_{(max)}$ = 4,1 h^{-1}). Le déclenchement d'une réabsorption de valproate à 8,27h a été appliqué après le moment de l'ingestion par voie orale d'une dose de valproate, en bolus. Soit donc à 8,27h pour le scénario 1 et 8,27h et 20,27h pour le scénario 2. Dans le cas du scénario 3, ce déclenchement a été fait 8,27h seulement après le début de l'ingestion continue.

Les VLB estimées après application d'un UF total de 15 sur les concentrations plasmatiques de valproate total minimales (C_{min}) prédites à l'état stationnaire sont indiquées dans le tableau ci-dessous, en fonction du scénario et du Ka considéré (Tableau 21). Le choix de considérer la concentration plasmatique de valproate total minimale (C_{min}) à l'état stationnaire est justifié par le fait que la dose critique retenue, soit la $BMD_{5\%}L_{95\%}$ de 158 mg/j, ait été établie sur la base d'un niveau de réponse (i.e. MCM) en excès fixé à 5% par rapport à un groupe témoin constitué de femmes non épileptiques et non exposées au valproate (cf. §4.2.1.3).

Tableau 21 : Concentrations plasmatiques de valproate total minimales (C_{min}) prédites à l'état stationnaire selon le modèle d'Ibarra *et al.* (2013) et VLB correspondantes après application d'un facteur d'incertitude total de 15.

Scénario selon le schéma posologique des femmes du registre EURAP	Ka (h^{-1})		Concentrations plasmatiques de valproate total minimales (Cmin) prédites à l'état stationnaire (mg/L)	VLB (mg/L) correspondante obtenue après application d'un UF total de 15
1 - Dose unique de valproate de 158 mg	Moyen	1,6	16,12	1,1
	Min	0,38	16,75	1,1
	Max	4,1	16,02	1,1
2 - Dose de 79 mg à 9h00 + dose de 79 mg à 21h00	**Moyen**	**1,6**	**17,22**	**1,2**
	Min	0,38	18,27	1,2
	Max	4,1	16,93	1,1
3 - Dose de 158 mg moyennée sur 16h	Moyen	1,26	18,58	1,2
	Min	0,38	18,58	1,2
	Max	4,1	18,66	1,2

Le schéma posologique usuel des médicaments à base de valproate correspond à une prise bi-quotidienne du médicament. De ce fait, le scénario 2 est retenu (les simulations réalisées selon le scénario 2 figurent en Annexe 19).

Les experts retiennent la valeur de la VLB de 1,2 mg/L de valproate total dans le plasma, obtenue avec ce scénario ainsi qu'avec la valeur moyenne de Ka renseignée par Ibarra *et al*. (2013).

6.5.1.5 Conclusion sur l'approche de dérivation retenue et la valeur de la VLB

L'approche de dérivation de la VLB par modélisation *via* le modèle bi-compartimental d'Ibarra *et al.* (2013) est considérée comme étant la plus solide par les experts.

La VLB relative au valproate total mesuré dans le plasma selon cette approche est de 1,2 mg/L (cf. §6.5.1.4).

On constate que la VLB de 1,4 mg/L, obtenue *via* l'approche du BE-POD (cf. §6.5.1.2) en considérant une valeur de clairance plasmatique de valproate total de 0,1 L/kg pc/j est extrêmement proche, ce qui vient conforter la valeur retenue.

Il est à noter que les techniques analytiques de dosage du valproate total plasmatique (ou sérique) publiées à l'heure actuelle ont été mises en œuvre pour la quantification de celui-ci dans des prélèvements de sujets sous traitement thérapeutique de valproate de sodium (Tableau 17). Ceci explique que les performances de ces méthodes analytiques (LD et LQ) n'aient pas été optimisées pour l'analyse du valproate total plasmatique (ou sérique) dans la gamme de concentrations bien plus faibles *a priori* susceptibles d'exposer les travailleurs en milieu de travail. De fait, une amélioration de ces techniques pour la mise en œuvre de la SBEP est souhaitable.

Il est important également de rappeler toutefois que le valproate n'étant pas un contaminant environnemental mais une substance active de synthèse, l'observation d'une imprégnation des travailleurs (par ailleurs non traités par une spécialité pharmaceutique à base de valproate ou ses dérivés) nécessite une amélioration des mesures de protection des expositions mises en œuvre.

6.5.2 Valeur biologique de référence

Aucune étude de surveillance biologique mesurant le valproate sanguin en population générale n'est disponible. Le valproate étant un principe actif médicamenteux, seuls les individus recevant un traitement par une spécialité pharmaceutique contenant du valproate sont sensés être imprégnés par cette substance. Il n'est donc pas possible de recommander une VBR selon la méthodologie habituellement appliquée (Anses, 2017b).

6.5.3 Modalités et précautions particulières concernant les prélèvements biologiques de l'IBE retenu

Un moment de prélèvement sanguin en fin de poste et en fin de semaine est recommandé. Une collecte dans un tube hépariné pour un dosage dans le plasma est recommandé avec un volume minimum de 300 µL. Il est conseillé de garder les tubes à température réfrigérée (4°) jusqu'à centrifugation.

6.5.4 Données pouvant affecter l'interprétation des résultats

Un traitement thérapeutique par des spécialités pharmaceutiques contenant du valproate ou ses dérivés va générer des concentrations augmentées de l'IBE retenu, *i.e.* de valproate total plasmatique.

7 Conclusions du CES

Plusieurs valeurs de référence ont été élaborées aussi bien pour la population générale (VTR chroniques et reprotoxiques par voies orale et respiratoire) que pour la population professionnelle (VLEP-8h, VLCT-15 min, VLB) (Tableau 22). Les recommandations de ces valeurs sont fondées sur les données actuellement disponibles chez l'Homme, qui sont issues des données obtenues lors de suivis thérapeutiques et/ou de données de pharmacovigilance et qui ne concernent que des utilisations à des doses thérapeutiques, c'est-à-dire des doses induisant les effets bénéfiques souhaités.

Tableau 22 : Valeurs de référence recommandées pour le valproate de sodium

Population générale		Population professionnelle	
VTR chroniques	**VTR reprotoxiques**	**VLEP**	**VLB**
VTR $_{\text{chronique orale}}$: 0,03 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$ VTR $_{\text{chronique inhalation}}$: 0,12 $mg.m^{-3}$	VTR $_{\text{repro orale}}$: 0,08 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$ VTR $_{\text{repro inhalation}}$: 0,26 $mg.m^{-3}$	VLEP-8h (fraction inhalable) : 1 $mg.m^{-3}$ (arrondie) VLCT-15min pragmatique (fraction inhalable) : 5 $mg.m^{-3}$ Mention « peau » : non recommandée Mention « bruit » : non recommandée	VLB (basée sur un effet) : 1,2 $mg.L^{-1}$ de valproate total plasmatique (ou sérique) en fin de poste et fin de semaine.

Date de validation du rapport d'expertise collective par le comité d'experts spécialisé : le 10/12/2020.

Signature :

Maisons-Alfort, le

Mme Elisabeth ELEFANT
Au nom des experts du GT
« Valproate de sodium »,

Mme Elisabeth ELEFANT
Présidente du GT

Maisons-Alfort, le

Mme Sophie NDAW
Au nom des experts du GT
« Indicateurs biologiques d'exposition »,

Mme Sophie NDAW
Vice-présidente du GT

Maisons-Alfort, le

M Fabrice Michiels
Au nom des experts du CES
« Valeurs sanitaires de référence »,

M Fabrice MICHIELS
Président du CES

8 Bibliographie

Date de fin de la bibliographie : décembre 2019

Abbasi V, Atalu A, Seddighnia P. (2018). Comparison of Levetiracetam and sodium Valproate in the prevention of migraine: a randomized clinical trial study. Int J Basic Clin Pharmacol. 2018 Aug;7(8):1460-1463.

Abbaspour M, Farajzadeh MA, Khoubnasabjafari M, Haririan S, Jouyban A. (2018). Gas chromatographic analysis of sodium valproate in plasma and urine after air assisted liquid-liquid microextraction. Journal of Reports in Pharmaceutical Sciences. 2018;7:27-43.

Abbott FS, Kassam J, Orr JM, Farrell K. (1986). The effect of aspirin on valproic acid metabolism. J. Clin Pharmacol Ther. 1986 Jul;40(1):94-100.

Abbott FS, Anari MR. (1999). Chemistry and biotransformation. In: Löscher W, ed. Milestones in Drug Therapy-Valproate 1999. Basel: Birkäuser Verlag, 47–75.

Abdella EM, Galaly SR, Mohammed HM, Khadrawy SM. (2014). Protective role of vitamin E against valproic acid-inducced genotoxicity and hepatotoxicity in mice. The Journal of Basic & Applied Zoology. 2014;676:127-39.

Abitbol R., Rej S, Segal M, Looper KJ. (2015). Diabetes mellitus onset in geriatric patients: Does long-term atypical antipsychotic exposure increase risk? Psychogeriatrics. 2015 Mar;15(1):43-50.

Abraham TC, James G, Thomas A, Lakshmi R. (2017). Sodium valproate induced hyperammonemia with normal liver function: A case report. J. Pharm. Sci. & Res. Vol. 9(6), 2017, 822-823.

Acharya S, Bussel JB. (2000). Hematologic toxicity of sodium valproate. J Pediatr Hematol Oncol. 2000 Jan-Feb;22(1):62-5.

Adab N, Kini U, Vinten J, Ayres J, Baker G, Clayton-Smith J, Coyle H, Fryer A, Gorry J, Gregg J, Mawer G, Nicolaides P, Pickering L, Tunnicliffe L, Chadwick DW. (2004). The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004 Nov;75(11):1575-83.

Aggarwal A, Rastogi N, Mittal H, Chillar N, Patil R. (2011). Thyroid hormone levels in children receiving carbamazepine or valproate. Pediatr Neurol 2011;45:159–62.

Ahmad T, Shekh K, Khan S, Vikram A, Yadav L, Parekh CV, Jena GB. (2013). Pre-treatment with valproic acid, a histone deacetylase inhibitor, enhances the sensitivity of the peripheral blood micronucleus assay in rodents. Mutat Res. 2013 Feb 18;751(1):19-26.

Aihara Y, Ito SI, Kobayashi Y, Yamakawa Y, Aihara M, Yokota S. (2003). Carbamazepine-induced hypersensitivity syndrome associated with transient hypogammaglobulinaemia and reactivation of human herpesvirus 6 infection demonstrated by real-time quantitative polymerase chain reaction. Br J Dermatol. 2003 Jul;149(1):165-9.

Akgün S, Köken T, Kahraman A. (2017). Evaluation of adiponectin and leptin levels and oxidative stress in bipolar disorder patients with metabolic syndrome treated by valproic acid. J Psychopharmacol. 2017 Nov;31(11):1453-1459.

Albaghdadi O, Alhalabi MS, Alourfi Z, Youssef LA. (2016). Bone health and Vitamin D status in young epilepsy patients on valproate monotherapy. Clin Neurol Neurosurg. 2016 Jul;146:52-6.

Albayrak F, Cerrah S, Albayrak A, Dursun H, Yildirim R, Uyanik A. (2012). DRESS syndrome with fatal results induced by sodium valproate in a patient with brucellosis and a positive cytoplasmic antineutrophilic cytoplasmic antibody test result. Rheumatol Int 2012;32:2181–4.

Alexander FW. (1979). Sodium Valproate and Pregnancy. Arch Dis Child . 1979 Mar;54(3):240.

Alluin A, Jezequel J, Gauthier N, Desmaretz JL, Canevet C. (2011). Cas d'une intoxication sévère à l'acide valproïque : intérêt d'un traitement par épuration extrarénale combiné à la L-carnitine. Ann Fr Anesth Reanim. 2011 Oct;30(10):752-4.

Anderson GD, Acheampong AA, Wilensky AJ, Levy RH. (1992). Effect of valproate dose on formation of hepatotoxic metabolites. Epilepsia. 1992 Jul-Aug;33(4):736-42.

Anonyme (1999). Etude industrielle.

Anses. (2017a). Valeurs toxicologiques de référence. Guide d'élaboration de l'Anses VTR. Rapport d'expertise collective. (Anses, Maisons-Alfort). 186 p. Disponible sur https://www.anses.fr/fr/system/files/SUBSTANCES2017SA0016Ra.pdf

Anses. (2017b). Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel. Document de référence pour l'élaboration de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel. Rapport d'expertise collective. (Anses, Maisons-Alfort). P142. Disponible sur https://www.anses.fr/fr/system/files/VLEP2016SA0248Ra.pdf

Anses. (2018). Avis de l'Anses relatif à une demande d'analyse critique des VTR du valproate de sodium. (Anses, Maisons-Alfort). 25 p. Disponible sur https://www.anses.fr/fr/system/files/SUBSTANCES2018SA0150.pdf

Anses. (2019). Avis de l'Anses relatif à l'analyse critique d'une valeur de référence biologique du valproate de sodium (CAS n°1069-66-5). (Anses, Maisons-Alfort). 17 p. Disponible sur https://www.anses.fr/fr/system/files/VSR2019SA0051.pdf

ANSM-CNAM. (2018). Risque de troubles neuro-développementaux précoces (avant l'âge de 6 ans) associé à l'exposition in utero à l'acide valproïque et aux autres traitements de l'épilepsie en France. Etude de cohorte à partir des données du SNDS, Juin 2018. Etude réalisée par Le Pôle Epidémiologie des produits de santé de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et le Département d'études en santé publique de la Caisse nationale de l'assurance maladie (CNAM).

ANSM-CNAM. (2020). Suivi de l'exposition au valproate parmi les femmes en âge de procréer et pendant la grossesse grossesse à partir du Système National des Données de Santé (SNDS). Rosemary Dray-Spira (EPI-PHARE). CSP Grossesse - 4 février 2020. Disponible sur https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Valproate-et-derives-l-exposition-des-femmes-enceintes-a-fortement-diminue-mais-persiste-Point-d-information

Antoniou T, Yao Z, Camacho X, Mamdani MM, Juurlink DN, Gomes T. (2015). Safety of valproic acid in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2015;24(3):256-61.

Argikar UA, Remmel RP. (2009). Effect of aging on glucuronidation of valproic acid in human liver microsomes and the role of UDP-glucuronosyltransferase UGT1A4, UGT1A8, and UGT1A10. Drug Metab Dispos. 2009 Jan;37(1):229-36.

Artama M, Auvinen A, Raudaskoski T, Isojärvi I, Isojärvi J. (2005). Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring. Neurology. 2005 Jun 14;64(11):1874-8.

Attilakos A, Katsarou E, Prassouli A, Mastroyianni S, Voudris K, Fotinou A, Garoufi A. (2009). Thyroid Function in Children With Epilepsy Treated With Sodium Valproate Monotherapy: A Prospective Study. Clin Neuropharmacol. Jan-Feb 2009;32(1):32-4.

Aygün F, Ekici B, Aydinli N, Aydin BK, Baş F, Tatli B. (2012). Thyroid Hormones in Children on Antiepileptic. Int J Neurosci. 2012 Feb;122(2):69-73.

Ayvaz A., İçağasıoğlu F.D. (2017). The effects of sodium valproate monotherapy on the body's vitamin k status in children. J Clin Anal Med 2017;8(suppl 2): 150-4

Bailey MJ, Dickinson RG. (1996). Chemical and immunochemical comparison of protein adduct formation of four carboxylate drugs in rat liver and plasma. Chem Res Toxicol. 1996; 9: 659–666.

Bairy L, Paul V, Rao Y. (2010). Reproductive toxicity of sodium valproate in male rats. Indian J Pharmacol. 2010 Apr;42(2):90-4.

Baker GA, Bromley RL, Briggs M, Cheyne CP, Cohen MJ, García-Fiñana M, Gummery A, Kneen R, Loring DW, Mawer G, Meador KJ, Shallcross R, Clayton-Smith J, Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. (2015). IQ at 6 years after in utero exposure to antiepileptic drugs: a controlled cohort study. Neurology. 2015 Jan 27;84(4):382-90.

Bambini-Junior V, Rodrigues L, Behr GA, Moreira JC, Riesgo R, Gottfried C. (2011). Animal model of autism induced by prenatal exposure to valproate: behavioral changes and liver parameters. Brain Res. 2011 Aug 23;1408:8-16.

Banholzer ML, Wandel C, Barrow P, Mannino M, Schmitt G, Guérard M, Müller L, Greig G, Amemiya K, Peck R, Singer T, Doessegger L. (2016). Clinical trial considerations on male contraception and collection of pregnancy information from female partner: update. Clin Transl Med. 2016 Dec;5(1):23.

Barreto SG, Tiong L, Williams R. (2011). Drug-induced Acute Pancreatitis in a Cohort of 328 Patients. A Single-Centre Experience From Australia. JOP. 2011 Nov 9;12(6):581-5.

Battino D, Granata T, Binelli S, Caccamo ML, Canevini MP, Canger R, Croci D, Fumarola C, Mai R, Molteni F. (1992a). Intrauterine growth in the offspring of epileptic mothers. Acta Neurol Scand. 1992 Dec;86(6):555-7.

Battino D, Binelli S, Caccamo ML, Canevini MP, Canger R, Como ML, et al. (1992b). Malformations in offspring of 305 epileptic women: A prospective study. Acta neurologica Scandinavica 85:204-207.

Bialer M, Friedman M, Dubrovsky J, Raz I, Abramsky O. (1985). Pharmacokinetic evaluation of novel sustained-release dosage forms of valproic acid in humans. Biopharm Drug Dispos. 1985 Oct-Dec;6(4):401-11.

Bauer J, Isojärvi JI, Herzog AG, Reuber M, Polson D, Taubøll E, Genton P, van der Ven H, Roesing B, Luef GJ, Galimberti CA, van Parys J, Flügel D, Bergmann A, Elger CE. (2002). Reproductive dysfunction in

women with epilepsy: recommendations for evaluation and management. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002 Aug;73(2):121-5.

Bauer J, Blumenthal S, Reuber M, Stoffel-Wagner B. (2004). Epilepsy syndrome, focus location, and treatment choice affect testicular function in men with epilepsy. Neurology. 2004 Jan 27;62(2):243-6.

Bech LF, Polcwiartek C, Kragholm K, Andersen MP, Rohde C, Torp-Pedersen C, Nielsen J, Hagstrøm S. (2018). In utero exposure to antiepileptic drugs is associated with learning disabilities among offspring. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2018 Dec;89(12):1324-1331.

Bédry R, Parrot F. Intoxications graves par l'acide valproïque. Reanimation 2004;13:324-33.

Belcastro V, D'Egidio C, Striano P, Verrotti A. (2013). Metabolic and endocrine effects of valproic acid chronic treatment. Epilepsy Res. 2013 Nov;107(1-2):1-8.

Bellinge J, Herath S, Sonigra, D. (2016). Sodium Valproate Exacerbating an Underlying Disorder of Fatty Acid Metabolism : a case report in Neurology. Case Rep Neurol 2016;8:185–192

Ben Salem C, Slim R, Denguezli M, Nouira R, Hmouda H, Bouraoui K. (2007). A recurrent drug rash with eosinophilia and systemic symptoms. Pediatr Dermatol 2007;24: 666–8.

Bentué-Ferrer D, Tribut O, Verdier MC. (2010). Suivi thérapeutique pharmacologique du valproate Therapie. 2010;65(3):233-240.

Beydoun A, Sackellares JC, Shu V, Depakote Monotherapy for Partial Seizures Study Group. (1997). Safety and efficacy of divalproex sodium monotherapy in partial epilepsy: A double-blind, concentration-response design clinical trial. Neurology 1997 Jan;48:182-188.

Bezinover D, Postula M, Donahue K, Bentzen B, McInerney J, Janicki PK. (2011). Perioperative exacerbation of valproic acid-associated hyperammonemia: a clinical and genetic analysis. Anesth Analg. 2011 Oct;113(4):858-61.

Binkerd PE, Rowland JM, Nau H, Hendrickx AG. (1988). Evaluation of valproic acid (VPA) developmental toxicity and pharmacokinetics in Sprague-Dawley rats. Fundam Appl Toxicol. 1988 Oct;11(3):485-93.

Bin-Nakhi HA, Sadeq S, Pinto RG, Habeeb Y. (2003). Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: report of 2 cases from Kuwait. Med Princ Pract. 2003 Jul-Sep;12(3):197-9.

Biton V, Levisohn P, Hoyler S, Vuong A, Hammer AE. (2003). Lamotrigine Versus Valproate Monotherapy-Associated Weight Change in Adolescents With Epilepsy: Results From a Post Hoc Analysis of a Randomized, Double-Blind Clinical Trial. J Child Neurol. 2003 Feb;18(2):133-9.

Bøhmer T, Bøen A, Høymork SC. (2010). Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy, rapidly improved by i.v. carnitine and glucose/thiamine. Scand J Gastroenterol. 2010 Jun;45(6):762-3.

Boluk A, Guzelipek M, Savli H, Temel I, Ozişik HI, Kaygusuz A. (2004). The effect of valproate on bone mineral density in adult epileptic patients. Pharmacol Res. 2004 Jul;50(1):93-7.

Bondon-Guitton E, Perez-Lloret S, Bagheri H, Brefel C, Rascol O, Montastruc JL. (2011). Drug-induced parkinsonism: a review of 17 years' experience in a regional pharmacovigilance center in France. Mov Disord 2011;26:2226–31.

Booth CL, Pollack GM, Brouwer KLR. (1996). Hepatobiliary disposition of valproic acid and valproate glucuronide: use of a pharmacokinetic model to examine the rate-limiting steps and potential sites of drug interactions. Hepatology 1996; 23: 771–780.

Borusiak P, Langer T, Heruth M, Karenfort M, Bettendorf U, Jenke AC. (2013). Antiepileptic drugs and bone metabolism in children: data from 128 patients. J Child Neurol. 2013 Feb;28(2):176-83.

Brachet-Liermain A, Loiseau P, Centraud B. (1977). [The anti-epileptic drugs]. Arch Fr Pediatr. 1977 Mar;34(3):268-81.

Brandon NJ, Delmas P, Kittler JT, McDonald BJ, Sieghart W, Brown DA, Smart‖ TG, Moss SJ. (2000).GABAA Receptor Phosphorylation and Functional Modulation in Cortical Neurons by a Protein Kinase C-dependent Pathway. The Journal of Biological Chemistry. December 8, 2000. 275: 38856-38862.

Bray JG, Mynlieff M. (2011). Involvement of PKC and PKA in the enhancement of L-type calcium current by GABAB receptor activation in neonatal hippocampus. Neuroscience. 2011 Apr 14; 179: 62–72.

Bromfield EB, Dworetzky BA, Wyszynski DF, Smith CR, Baldwin EJ, Holmes LB. (2008). Valproate teratogenicity and epilepsy syndrome. Epilepsia. 2008 Dec;49(12):2122-4.

Bromley RL, Mawer GE, Briggs M, Cheyne C, Clayton-Smith J, García-Fiñana M, Kneen R, Lucas SB, Shallcross R, Baker GA, Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. (2013). The prevalence of neurodevelopmental disorders in children prenatally exposed to antiepileptic drugs. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013; 84(6):637-43.

Bromley R, Weston J, Adab N, Greenhalgh J, Sanniti A, McKay AJ, Tudur Smith C, Marson AG. (2014). Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Oct 30;(10):CD010236.

Brown NA, Kao J, Fabro S. (1980). Teratogenic potential of valproic acid. Lancer 1980; i: 660-61.

Buoli M., Serati M., Botturi A., Altamura A.C. (2018). The Risk of Thrombocytopenia During Valproic Acid Therapy: A Critical Summary of Available Clinical Dat. Drugs R D. 2018 Mar;18(1):1-5.

Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L, Roujeau JC. (2011). The DRESS syndrome: a literature review. Am J Med. 2011 Jul;124(7):588-97.

Campbell KCM, Naritoku DK, Evans MS, Hughes LF, Rybak LP. (1996). Is Valproic Acid Ototoxic? American Journal of Audiology. 1996 Nov;5(3):7-10.

Campbell E, Kennedy F, Russell A, Smithson WH, Parsons L, Morrison PJ, Liggan B, Irwin B, Delanty N, Hunt SJ, Craig J, Morrow J. (2014). Malformation risks of antiepileptic drug monotherapies in pregnancy: updated results from the UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014 Sep;85(9):1029-34.

Cansu A, Serdaroglu A, Camurdan O, Hırfanoğlu T, Cinaz P. (2011). Serum insulin, cortisol, leptin, neuropeptide Y, galanin and ghrelin levels in epileptic children receiving valproate. Horm Res Paediatr. 2011;76(1):65-71.

Carmona-Vazquez CR, Ruiz-Garcia M, Pena-Landin DM, Diaz-Garcia L, Greenawalt SR. [The prevalence of obesity and metabolic syndrome in paediatric patients with epilepsy treated in monotherapy with valproic acid]. Rev Neurol. 2015 Sep 1;61(5):193-201. [Article in Spanish]

Cartocci V, Tonini C, Di Pippo T, Vuono F, Schiavi S, Marino M, Trezza V, Pallottini V. (2019). Prenatal exposure to valproate induces sex-, age-, and tissue-dependent alterations of cholesterol metabolism: Potential implications on autism. J Cell Physiol. 2019 Apr;234(4):4362-4374.

CEHTRA. (2017). Valproate de sodium, Valeurs toxicologiques de référence. Rapport n° CFR-17.033. 24-04-2017

Celik IK, Tasdemir HA, Ince H, Celik H, Sungur M. (2018). Evaluation Ofserum Free Carnitine/Acylcarnitine Levels and Left Ventricular Systolic Functions in Children With Idiopathic Epilepsy Receiving Valproic Acid Clin Neurol Neurosurg. 2018 Jul;170:106-112.

Centre de référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs de l'Ouest. (2017a). Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS). Embryofoetopathie au Valproate. Argumentaire. Mars 2017.

Centre de référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs de l'Ouest. (2017b). Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS). Embryo-Foetopathie au Valproate. Mai 2017.

Chang CC, Shiah IS, Yeh CB, Wang TS, Chang HA. (2006). Lamotrigine-associated anticonvulsant hypersensitivity syndrome in bipolar disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2006 Jun;30(4):741-4.

Chang HH, Yang YK, Gean PW, Huang HC, Chen PS, Lu RB. (2010a). The role of valproate in metabolic disturbances in bipolar disorder patients. J Affect Disord 2010;124(3):319-23.

Chateauvieux S, Morceau F, Dicato M, Diederich M. (2010). Molecular and therapeutic potential and toxicity of valproic acid. J Biomed Biotechnol. 2010:479364.

Chen C, Guo DH, Cao X, Cai Y, Xu Y, Zhu M, Ma L. (2012a). Risk factors for thrombocytopenia in adult chinese patients receiving linezolid therapy. Curr Ther Res Clin Exp. 2012 Dec;73(6):195-206.

Chen ZJ, Wang XD, Wang HS, Chen SD, Zhou LM, Li JL, et al. (2012b). Simultaneous determination of valproic acid and 2-propyl-4-pentenoic acid for the prediction of clinical adverse effects in chinese patients with epilepsy. Seizure 21:110-117.

Cheng LS, Prasad AN, Rieder MJ. (2010). Relationship between antiepileptic drugs and biological markers affecting long-term cardiovascular function in children and adolescents. Can J Clin Pharmacol 2010;17:e5-e46.

Chiu CT, Wang Z, Hunsberger JG, Chuang DM. (2013) Therapeutic potential of mood stabilizers lithium and valproic acid: beyond bipolar disorder. Pharmacol Rev 65: 105-142.

Choi KH, Nam TS, Kim JT, Choi SM, Park MS, Kim BC, Kim MK, Cho KH. (2011). Valproate associated diffuse alveolar hemorrhage. Eur J Neurol 2011;18:e98–9.

Choi SY, Seop SY, Hyun MY, Yoo KH, Kim BJ, Kim MN, Cho JW. (2013). Safety evaluation of topical valproate application. Toxicol Res. 2013 Jun;29(2):87-90.

Choi CS, Gonzales EL, Kim KC, Yang SM, Kim JW, Mabunga DF, Cheong JH, Han SH, Bahn GH, Shin CY. (2016). The transgenerational inheritance of autism-like phenotypes in mice exposed to valproic acid during pregnancy. Sci Rep. 2016 Nov 7;6:36250.

Chomiak T, Hu B. (2013). Alterations of neocortical development and maturation in autism: insight from valproic acid exposure and animal models of autism. Neurotoxicol Teratol. 2013a Mar-Apr;36:57-66.

Chomiak T, Turner N, Hu B. (2013). What We Have Learned about Autism Spectrum Disorder from Valproic Acid. Patholog Res Int. 2013;2013:712758.

Chopra A, Kolla BP, Mansukhani MP, Netzel P, Frye MA. (2012). Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy: an update on risk factors, clinical correlates and management. Gen Hosp Psychiatry 2012;34:290–8.

Chou HF, Yang RC, Chen CY, Jong YJ. (2008). Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy. Pediatr Neonatol 2008;49:201–4.

Christensen J, Grønborg TK, Sørensen MJ, Schendel D, Parner ET, Pedersen LH, Vestergaard M. (2013). Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. JAMA. 2013 Apr 24;309(16):1696-703.

Christensen J, Pedersen L, Sun Y, Dreier JW, Brikell I, Dalsgaard S. (2019). Association of Prenatal Exposure to Valproate and Other Antiepileptic Drugs With Risk for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Offspring. JAMA Netw Open. 2019 Jan 4;2(1):e186606.

Chu CS, Lin CH, Lan TH, Chou PH. (2017). Associations between use of mood stabilizers and risk of cataract: A population-based nested case-control study. J Affect Disord. 2018 Feb;227:79-81.

Chuang YC, Chuang HY, Lin TK, Chang CC, Lu CH, Chang WN, Chen SD, Tan TY, Huang CR, Chan SHH. (2012). Effects of long-term antiepileptic drug monotherapy on vascular risk factors and atherosclerosis. Epilepsia 2012;53:120–8.

Çiçek NP, Kamasak T, Serin M, Okten A, Alver A, Cansu A. (2018). The effects of valproate and topiramate use on serum insulin, leptin, neuropeptide Y and ghrelin levels in epileptic children. Seizure. 2018 May;58:90-95.

Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, Baker GA, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW. (2011). Fetal antiepileptic drug exposure: motor, adaptive, and emotional/behavioral functioning at age 3 years. Epilepsy Behav. 2011 Oct;22(2):240-6.

Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, May R, Baker GA, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; NEAD study group. (2013). Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6years. Epilepsy Behav. 2013 Nov;29(2):308-15.

Cohen MJ, Meador KJ, May R, Loblein H, Conrad T, Baker GA, Bromley RL, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW, NEAD Study Group. (2019). Fetal antiepileptic drug exposure and learning and memory functioning at 6 years of age: The NEAD prospective observational study. Epilepsy Behav. 2019 Mar;92:154-164.

Conilleau V, Dompmartin A, Verneuil L, Michel M, Leroy D. (1999). Hypersensitivity syndrome due to 2 anticonvulsant drugs. Contact Dermatitis 1999;41:141–4.

Cook JS, Bale JF, Hoffman RP. (1992). Pubertal arrest associated with valproic acid therapy. Pediatric Neurology, 8(3), 229–231.

Conley EL, Coley KC, Pollock BG, Dapos SV, Maxwell R, Branch RA. (2001). Prevalence and risk of thrombocytopenia with valproic acid: experience at a psychiatric teaching hospital. Pharmacotherapy. 2001 Nov;21(11):1325-30.

Crump KS. (1984). A New Method for Determining Allowable Daily Intakes. Fundam Appl Toxicol. 1984 Oct;4(5):854-71.

Cummings C, Stewart M, Stevenson M, Morrow J, Nelson J. (2011). Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. Arch Dis Child 2011 July;96(7):643-7.

Csáthy L, Oláh AV, Clemens B, György I, Varga J. (2000). Urinary n-acetyl-beta-d-glucosaminidase in epileptic children treated with antiepileptic drugs. Arch Dis Child 83:420-422.

Davis R, Peters DH, McTavish D. (1994). Valproic acid. A reappraisal of its pharmacological properties and clinical efficacy in epilepsy. Drugs. 1994 Feb;47(2):332-72.

Davutoglu V, Neyal M, Altunbas G. (2017). Valproic Acid as a Cause of Transient Atrio-Ventricular Conduction Block Episodes. J Atr Fibrillation. 2017 Feb-Mar; 9(5): 1520.

Dean JCS, Hailey H, Moore SJ, Lloyd DJ, Turnpenny PD, Little J. (2002). Long term health and neurodevelopment in children exposed to antiepileptic drugs before birth. J Med Genet 2002;39:251–259.

Delgado MR, Riela AR, Mills J, Browne R, Roach ES. (1994). Thrombocytopenia secondary to high valproate levels in children with epilepsy. J Child Neurol. 1994 Jul;9(3):311-4.

Dencker L, Nau H, D'Argy R. (1990). Marked accumulation of valproic acid in embryonic neuroepithelium of the mouse during early organogenesis. Teratology 1990; 41: 699-706.

Deshmukh U, Adams J, Macklin EA, Dhillon R, McCarthy KD, Dworetzky B, Klein A, Holmes LB. (2016). Behavioral outcomes in children exposed prenatally to lamotrigine, valproate, or carbamazepine. Neurotoxicol Teratol. 2016 Mar-Apr;54:5-14.

DeVane CL. (2003). Pharmacokinetics, drug interactions, and tolerability of valproate. Psychopharmacol Bull. 2003;37 Suppl 2:25-42.

de Vries L, Karasik A, Landau Z, Phillip M, Kiviti S, Goldberg-Stern H. (2007). Endocrine effects of valproate in adolescent girls with epilepsy. Epilepsia. 2007 Mar;48(3):470-7.

Dhir A, Sharma S, Jain P, Bhakhri B K, Aneja S. (2015). Parameters of metabolic syndrome in Indian children with epilepsy on valproate or phenytoin monotherapy. J Pediatr Neurosci. 2015 Jul-Sep;10(3):222-6.

Dickinson RG, Hooper WD, Dunstan PR, Eadie MJ. (1989). Urinary excretion of valproate and some metabolites in chronically treated patients. Ther Drug Monit. 1989;11(2):127-33.

Dinopoulos A, Karapanou O, Alexopoulou E, Tzetis M, Attilakos A, Fretzayas A. (2011). VPA-induced recurrent pancreatitis in a cystic fibrosis carrier. Eur J Paediatr Neurol 2011;15:453–5.

Doré M, San Juan AE, Frenette AJ, Williamson D. (2017). Clinical importance of monitoring unbound valproic acid concentration in patients with hypoalbuminemia. Pharmacotherapy 37:900-907.

Dreesman A, Hoorens A, Hachimi-Idrissi S. (2010). Multiple organ dysfunction syndrome: infection or hypersensitivity reaction? Eur J Emerg Med. 2010 Aug;17(4):228-9.

Duncan S, Blacklaw J, Beastall GH, Brodie MJ. (1999). Antiepileptic drug therapy and sexual function in men with epilepsy. Epilepsia. 1999 Feb;40(2):197-204.

Durá-Travé T, Gallinas-Victoriano F, Malumbres-Chacón M, Moreno-Gónzalez P, Aguilera-Albesa S, Yoldi-Petri ME. (2018). Vitamin D deficiency in children with epilepsy taking valproate and levetiracetam as monotherapy. Epilepsy Res 139:80-84.

Durán JA, Abadín JA, Sánchez A, Serrano JS. (1993). Free plasma fraction of valproic acid in epileptic patients. Drug Investigation 5:108-113.

Dwivedi R, Gupta YK, Singh M, Joshi R, Tiwari P, Kaleekal T, et al. (2015). Correlation of saliva and serum free valproic acid concentrations in persons with epilepsy. Seizure 25:187-190.

Dutta S, Faught E, Limdi NA. (2007). Valproate protein binding following rapid intravenous administration of high doses of valproic acid in patients with epilepsy. J Clin Pharm Ther. 2007 Aug;32(4):365-71.

Ebbesen F, Joergensen A, Hoseth E, Kaad P-H, Moeller M, Holsteen V, et al. (2000). Neonatal hypoglycaemia and withdrawal symptoms after exposure in utero to valproate. Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition 83:F124-F129.

ECETOC. (1993). Strategy for assigning a 'skin notation. ECETOC document n°31. European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals, Brussels. 12 p.

ECHA. (2012). Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health. (ECHA, Helsinki). 195p. Disponible sur https://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requirements_r8_en.pdf/e153243a-03f0-44c5-8808-88af66223258

Eijkelkamp N, Linley JE, Baker MD, Minett MS, Cregg R, Werdehausen R, Rugiero F, Wood JN. (2012). Neurological perspectives on voltage-gated sodium channels. Brain. 2012 Sep;135(Pt 9):2585-612.

El-Khayat HA, Abd El-Basset FZ, Tomoum HY, Tohamy SM, Zaky AA, Mohamed MS, Hakky SM, El Barbary NS, Nassef NM. (2004). Physical growth and endocrinal disorders during pubertal maturation in girls with epilepsy. Epilepsia. 2004 Sep;45(9):1106-15.

El-Khayat HA, Aly GS, Tomoum HY, Mamdouh RM, Al-Badani AK, Mohamed EI. (2010). Growth hormone levels in children and adolescents with epilepsy. Eur J Paediatr Neurol. 2010 Nov;14(6):508-12.

El-Khatib F, Rauchenzauner M, Lechleitner M, Hoppichler F, Naser A, Waldmann M, Trinka E, Unterberger I, Bauer G, Luef GJ. (2007). Valproate, Weight Gain and Carbohydrate Craving: A Gender Study. Seizure. 2007 Apr;16(3):226-32.

El-Farahaty RM, El-Mitwalli A, Azzam H, Wasel Y, Elrakhawy MM, Hasaneen BM. (2015). Atherosclerotic effects of long-term old and new antiepileptic drugs monotherapy: A cross-sectional comparative study. J Child Neurol. 2015 Mar;30(4):451-7.

Elkjær LS, Bech BH, Sun Y, Laursen TM, Christensen J. (2018). Association Between Prenatal Valproate Exposure and Performance on Standardized Language and Mathematics Tests in School-aged Children. JAMA Neurol. 2018 Jun 1;75(6):663-671.

Eluma FO, Sucheston ME, Hayes TG, Paulson RB. (1984). Teratogenic effects of dosage levels and time of administration of carbamazepine, sodium valproate, and diphenylhydantoin on craniofacial development in the CD-1 mouse fetus. J Craniofac Genet Dev Biol. 1984;4(3):191-210.

EMA (European Medicines Agency) (2014). Assessment report. Procedure under Article 31 of Directive 2001/83/EC resulting from pharmacovigilance data. Substances related to valproate. International non-proprietary name(s): sodium valproate, valproic acid, valproate semisodium, valpromide. Procedure number: EMEA/H/A-31/1387. 9 October 2014. EMA/686022/2014. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

EMA (European Medicines Agency) (2018). Assessment report. Referral under Article 31 of Directive 2001/83/EC. Medicinal products containing substances related to valproate. Active substance: sodium valproate, valproic acid, valproate semisodium, valpromide, valproate magnesium. Procedure number: EMEA/H/A-31/1454. 08 February 2018. EMA/198940/2018. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Engeland A, Bjørge T, Daltveit AK, Skurtveit S, Vangen S, Vollset SE, Furu K. (2013). Effects of preconceptional paternal drug exposure on birth outcomes: cohort study of 340000 pregnancies using Norwegian population-based databases. Br J Clin Pharmacol. 2013, Apr; 75(4):1134-41.

EQUITOX. (2015). Acide valproïque et valproate de sodium : détermination de la Valeur Toxicologique de Référence (VTR). 17 février 2015. Référence: RAP-002-2014-CGO-SAN

Erdemir A, Cullu N, Yiş U, Demircioğlu F, Kir M, Cakmakçi H, Unal N, Dirik E. (2009). Evaluation of serum lipids and carotid artery intima media thickness in epileptic children treated with valproic acid. Brain Dev 2009;31:713–6.

Ergaz Z, Weinstein-Fudim L, Ornoy A. (2016). Genetic and non-genetic animal models for autism spectrum disorders (ASD). Reprod Toxicol. 2016 Sep;64:116-40.

Erhart S, Amann A, Haberlandt E, Edlinger G, Schmid A, Filipiak W, et al. (2009). 3-heptanone as a potential new marker for valproic acid therapy. Journal of breath research 3:016004.

Espinosa PS, Salazar JC, Yu L, Mendiondo MS, Robertson WC, Baumann RJ. (2008). Lack of Valproic Acid-Associated Weight Gain in Prepubertal Children. Pediatr Neurol. 2008 Sep;39(3):177-80.

Evans MD, Shinar R, Yaari R. (2011). Reversible dementia and gait disturbance after prolonged use of valproic acid. Seizure 2011;20:509–11

Fang J, Chen S, Tong N, Chen L, An D, Mu J, Zhou D. (2012). Metabolic syndrome among Chinese obese patients with epilepsy on sodium valproate. Seizure. 2012 Oct;21(8):578-82.

Feng W., Mei S., Zhu L., Yu Y., Yang W. Gao B., Wu X., Zhao Z., Fang F. (2018). Effects of UGT2B7, SCN1A and CYP3A4 on the therapeutic response of sodium valproate treatment in children with generalized seizures. Seizure. 2018 May;58:96-100.

Feriduni B, Barzegar M, Sadeghvand S, Shiva S, Khoubnasabjafari M, Jouyban A. (2019). Determination of valproic acid and 3-heptanone in plasma using air-assisted liquid-liquid microextraction with the assistance of vortex: Application in the real samples. Bioimpacts 9:105-113.

Filgueiras CC, Pohl-Guimarães F, Krahe TE, Medina AE. (2013). Sodium valproate exposure during the brain growth spurt transiently impairs spatial learning in prepubertal rats. Pharmacol Biochem Behav. 2013 Jan;103(3):684-91.

Finsterer J, Zarrouk-Mahjoub S. (2012). Epilepsy in mitochondrial disorders. Seizure. 2012 Jun;21(5):316-21.

Finsterer J, Scorza FA. (2017). Effects of antiepileptic drugs on mitochondrial functions, morphology, kinetics, biogenesis, and survival. Epilepsy Res. 2017 Oct;136:5-11.

Fisher E, Wittfoht W, Nau H. (1992). Quantitative determination of valproic acid and 14 metabolities in serum and urine by gas chromatography/mass spectrometry. Biomedical Chromatography 6:24-29.

Fromenty B, Pessayre D. (1997). Impaired mitochondrial function in microvesicular steatosis. Effects of drugs, ethanol, hormones and cytokines. J Hepatol. 1997;26 Suppl 2:43-53.

Fucic A, Stojković R, Miškov S, Zeljezic D, Markovic D, Gjergja R, Katic J, Jazbec AM, Bakulic TI, Demarin V. (2010). Transplacental genotoxicity of antiepileptic drugs: animal model and pilot study on mother/newborn cohort. Reprod Toxicol. 2010 Dec;30(4):613-8.

Fujino Y, Nakajima M, Inoue H, Kusuhara T, Yamada T. (2002). Human herpesvirus 6 encephalitis associated with hypersensitivity syndrome. Ann Neurol. 2002 Jun;51(6):771-4.

Gabriel L. Darcissac C. Goutelle S., Sève P., Vial T., de La Gastine B. (2015). Œdèmes des membres inférieurs au cours d'un traitement par valpromide: cas clinique et revue de la littérature. La Revue de Médecine Interne. 2015 oct;36(10):698-700.

Gaily E, Kantola-Sorsa E, Granström M-L. (1988). Intelligence of children of epileptic mothers. The Journal of Pediatrics. 1 Oct 1988;113(4):677-84.

Galimberti CA, Mazzucchelli I, Arbasino C, Canevini MP, Fattore C, Perucca E. (2006). Increased apparent oral clearance of valproic acid during intake of combined contraceptive steroids in women with epilepsy. Epilepsia 47:1569-1572.

Gao S, Miao H, Tao X, Jiang B, Xiao Y, Cai F, Yun Y, Li J, Chen W. (2011). LC–MS/MS method for simultaneous determination of valproic acid and major metabolites in human plasma. Journal of Chromatography B. 1 July 2011;879(21):1939-1944.

Gareri P, Lacava R, Cotroneo A, Bambara V, Marigliano N, Castagna A, Costantino DS, Ruotolo G, de Sarro G. (2009). Valproate-induced delirium in a demented patient. Arch Gerontol Geriatr. 2009;49 Suppl 1:113-8.

Gaspari CN, Guerreiro CA. (2010). Modification in body weight associated with antiepileptic drugs. Arq Neuropsiquiatr. 2010 Apr;68(2):277-81.

Gayam V, Mandal AK, Khalid M, Shrestha B, Garlapati P, Khalid M. (2018). Valproic acid induced acute liver injury resulting in hepatic encephalopathy- a case report and literature review. J Community Hosp Intern Med Perspect. 2018 Oct 15;8(5):311-314.

Gervain J, Vines BW, Chen LM, Seo RJ, Hensch TK, Werker JF, Young AH. (2013). Valproate reopens critical-period learning of absolute pitch. Frontiers in Systems Neuroscience. 2013;7:1-11.

Ghodke-Puranik Y, Thorn CF, Lamba JK, Leeder JS, Song W, Birnbaum AK, Altman RB, Klein TE. (2013). Valproic acid pathway: pharmacokinetics and pharmacodynamics. Pharmacogenet Genomics. 2013 Apr;23(4):236-41.

Ghosh VB, Kapoor S, Prakash A, Bhatt S. (2011). Cerebellar atrophy in a child with valproate toxicity. Indian J Pediatr 2011;78:999–1001.

Ghozzi H, Hakim A, Sahnoun Z, Ben Mahmoud L, Atheymen R, Hammami S, Zeghal K. (2011). Relation entre les concentrations plasmatiques d'acide valproïque et la survenue d'une hépatotoxicité. Rev Neurol (Paris) 2011;167:600–6.

Gidal B, Spencer N, Maly M, Pitterle M, Williams E, Collins M, et al. (1994). Valproate-mediated disturbances of hemostasis: Relationship to dose and plasma concentration. Neurology 44:1418-1422.

Gidal BE, Pitterle ME, Spencer NW, Maly MM. (1995). Relationship between valproic acid dosage, plasma concentration and clearance in adult monotherapy patients with epilepsy. J Clin Pharm Ther. 1995 Aug;20(4):215-9.

Gill D, Derry S, Wiffen PJ, Moore RA. (2011). Valproic Acid and Sodium Valproate for Neuropathic Pain and Fibromyalgia in Adults. Cochrane Database Syst Rev . 2011 Oct 5;2011(10):CD009183.

Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, Hirtz DG, Dlugos D, Masur D, Clark PO, Adamson PC, Childhood Absence Epilepsy Study Team. (2013). Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy: initial monotherapy outcomes at 12 months. Epilepsia. 2013 Jan;54(1):141-55.

Glauser TA, Holland K, O'Brien VP, Keddache M, Martin LJ, Clark PO, Cnaan A, Dlugos D, Hirtz DG, Shinnar S, Grabowski G, Childhood Absence Epilepsy Study Group. (2107). Pharmacogenetics of antiepileptic drug efficacy in childhood absence epilepsy. Ann Neurol. 2017 Mar;81(3):444-453.

Globa O, Gromyko O, Averianova N, Kuzenkova L, Pinelis V, Savost'yanov K. (2014). The individual tolerability of the valproic acid in children suffering from epilepsy with cytochrome p450 polymorphisms and mitochondrial disorders. Epilepsia. 2014;55(Suppl 2):143.

Goldberg-Stern H, Yaacobi E, Phillip M, de Vries L. (2014). Endocrine effects of valproic acid therapy in girls with epilepsy: a prospective study. Eur J Paediatr Neurol. 2014 Nov;18(6):759-65.

Goldberg-Stern H, Itzhaki T, Landau Z, de Vries L. (2015). Endocrine Effects of Valproate versus Carbamazepine in Males with Epilepsy: A Prospective Study. Horm Res Paediatr. 2015;83(5):332-9.

Godolphin W, Trepanier J, Farrell K. (1983). Serum and plasma for total and free anticonvulsant drug analyses: Effects on emit assays and ultrafiltration devices. Therapeutic drug monitoring 5:319-323.

Gómez Bellver MJ, García Sánchez MJ, Alonso González AC, Santos Buelga D, Domínguez-Gil A. (1993). Plasma protein binding kinetics of valproic acid over a broad dosage range: therapeutic implications. J Clin Pharm Ther. 1993 Jun;18(3):191-7.

Göttlicher M, Minucci S, Zhu P, Krämer OH, Schimpf A, Giavara S, Sleeman JP, Coco FL, Nervi C, Pelicci PG, Heinzel T. (2001). Valproic acid defines a novel class of HDAC inhibitors inducing differentiation of transformed cells. EMBO J. 2001 Dec 17; 20(24): 6969–6978.

Granel B, Gavaret M, Le Baut X, Sautereau N, Rodriguez D, Rossi P, Bagnères D, Demoux AL, Francès Y. (2011). Encéphalopathie hyperammoniémique au valproate de sodium. Rev Med Interne 2011;32:e72–5.

Guevara-Campos J, González-Guevara L, Vacaro-Bolívar I, Rojas JM. (2009). Acute pancreatitis associated to the use of valproic acid. Arq Neuropsiquiatr 2009;67:513–5.

Gugler R, Schell A, Eichelbaum M, Fröscher W, Schulz HU. (1977). Disposition of valproic acid in man. Eur J Clin Pharmacol. 1977 Oct 14;12(2):125-32.

Gugler R, von Unruh GE. (1980). Clinical pharmacokinetics of valproic acid. Clin Pharmacokinet. 1980 Jan-Feb;5(1):67-83.

Gungor S, Yücel G, Akinci A, Tabel Y, Ozerol IH, Yologlu S. (2007). The Role of Ghrelin in Weight Gain and Growth in Epileptic Children Using Valproate. J Child Neurol. 2007 Dec;22(12):1384-8.

Guo CY, Ronen GM, Atkinson SA. (2001). Long-term valproate and lamotrigine treatment may be a marker for reduced growth and bone mass in children with epilepsy. Epilepsia. 2001 Sep;42(9):1141-7.

Guo X, Wei J, Gao L, Xing B, Xu Z. (2017). Hyperammonemic coma after craniotomy: Hepatic encephalopathy from upper gastrointestinal hemorrhage or valproate side effect? Case report and literature review. Medicine (Baltimore). 2017 Apr;96(15):e6588.

Guy RH, Potts RO. (1993). Penetration of industrial chemicals across the skin: a predictive model. Am J Ind Med. 1993 May;23(5):711-9.

Haddad PM, Das A, Ashfaq M, Wieck A. (2009). A review of valproate in psychiatric practice. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2009;5:539–51.

Hall K, Otten N, Irvine-Meek J, Leroux M, Budnick D, Verma M, Seshia SS. (1983). First-dose and steady-state pharmacokinetics of valproic acid in children with seizures. Clin Pharmacokinet. 1983 Sep-Oct;8(5):447-55.

Hall K, Otten N, Johnston B, Irvine-Meek J, Leroux M, Seshia S. (1985). A Multivariable Analysis of Factors Governing the Steady-State Pharmacokinetics of Valproic Acid in 52 Young Epileptics. The Journal of Clinical Pharmacology, 1985; 25: 261-268.

Hamed SA, Abdella MM. (2009). The risk of asymptomatic hyperammonemia in children with idiopathic epilepsy treated with valproate: relationship to blood carnitine status. Epilepsy Res 2009;86:32–41.

Hamed SA, Moussa EM, Tohamy AM, Mohamed KO, Mohamad ME, Sherif TM, Abdellah MM. (2015). Seminal fluid analysis and testicular volume in adults with epilepsy receiving valproate. J Clin Neurosci. 2015 Mar;22(3):508-12.

Hamed SA, Fathy RA, Radwan ME, Abdellah MM. (2016). Fatty liver in adults receiving antiepileptic medications: Relationship to the metabolic risks. Expert Rev Clin Pharmacol. 2016;9(4):617-624.

Hamed SA. (2017a). The effect of antiepileptic drugs on the kidney function and structure. Expert Rev Clin Pharmacol. 2017 Sep;10(9):993-1006.

Hamed SA. (2017b). The Auditory and Vestibular Toxicities Induced by Antiepileptic Drugs. Expert Opin Drug Saf. 2017 Nov;16(11):1281-1294.

Hargreaves IP, Al Shahrani M, Wainwright L, Heales SJ. (2016). Drug-Induced Mitochondrial Toxicity. Drug Saf. 2016 Jul;39(7):661-74.

Hauck RS, Nau H. (1989). Asymmetric synthesis and enantioselective teratogenicity of 2-n-propyl-4-pentenoic acid (4-en-vpa), an active metabolite of the anticonvulsant drug, valproic acid. Toxicol Lett 49:41-48.

Haute Autorité de Santé (HAS). (2018). Rapport d'élaboration - Femmes en âge de procréer ayant un trouble bipolaire : spécialités à base de valproate et alternatives médicamenteuses - Filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes ayant une épilepsie : spécialités à base de valproate et alternatives médicamenteuses - Mise à jour septembre 2018. Disponible sur https://www.has-sante.fr/jcms/c_2579748/fr/femmes-en-age-de-procreer-ayant-un-trouble-bipolaire-specialites-a-base-de-valproate-et-alternatives-medicamenteuses#ancreDocAss

Havali SCH, Gücüyener K, Buyan N, Yilmaz U, Gürkas E, Gülbahar O, Demir E, Ayse. (2015). Does Nephrotoxicity Exist in Pediatric Epileptic Patients on Valproate or Carbamazepine Therapy? J Child Neurol. 2015 Mar;30(3):301-6.

Hendrickx AG, Nau H, Binkerd P, Rowland JM, Rowland JR, Cukierski MJ, Cukierski MA. (1988). Valproic acid developmental toxicity and pharmacokinetics in the rhesus monkey: an interspecies comparison. Teratology. 1988 Oct;38(4):329-45.

Hernández-Díaz S, Smith CR, Shen A, Mittendorf R, Hauser WA, Yerby M, Holmes LB, North American AED Pregnancy Registry, North American AED Pregnancy Registry. (2012). Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. Neurology. 2012 May 22;78(21):1692-9.

Herngren L, Lundberg B, Nergårdh A. (1991). Pharmacokinetics of total and free valproic acid during monotherapy in infants. J Neurol. 1991 Sep;238(6):315-9.

Hori A, Kataoka S, Sakai K, Hirose G, Iwasaki N, Horiguchi A, Takashima M, Tomoda K. (2003) Valproic acid-induced hearing loss and tinnitus. Intern Med 42: 1153-1154

Hu LJ, Lu XF, Lu BQ, Huang YQ. (1990). The effect of valproic acid on SCE and chromosome aberrations in epileptic children. Mutat Res. 1990 Jan;243(1):63-6.

Hu X, Wang J, Dong W, Fang Q, Hu L, Liu C. (2011). A meta-analysis of polycystic ovary syndrome in women taking valproate for epilepsy. Epilepsy Res 2011;97:73–82.

Huang CC, Wei IH. (2010). Unexpected interaction between quetiapine and valproate in patients with bipolar disorder. Gen Hosp Psychiatry 2010;32:446.e1–2.

Hung CC, Li TM, Wei IH, Huang CC. (2011). The real mechanism of VPA-induced hyperammonemia remains unknown. Gen Hosp Psychiatry 2011;33:84.e3–4.

Hussein Z, Mukherjee D, Lamm J, Cavanaugh JH, Granneman GR. (1994). Pharmacokinetics of valproate after multiple-dose oral and intravenous infusion administration: gastrointestinal-related diurnal variation. J Clin Pharmacol. 1994 Jul;34(7):754-9.

Hussein RRS, Rasha SH, Ahmed AAM, Mona TH, Mohamed AEA. (2013). Effect of antiepileptic drugs on liver enzymes. Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences. March 2013;2(1):14-19.

Hwang H, Kim H, Kim SH, Kim SH, Lim BC, Chae JH, Choi JE, Kim KJ, Hwang YS. (2012). Long-term effectiveness of ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. Brain Dev 2012;34:344–8.

Hynynen J, Pokka T, Komulainen-Ebrahim J, Myllynen P, Kärppä M, Pylvänen L, Kälviäinen R, Sokka A, Jyrkilä A, Lähdetie J, Haataja L, Mäkitalo A, Ylikotila P, Eriksson K, Haapala P, Ansakorpi H, Hinttala R, Vieira P, Majamaa K, Rantala H, Uusimaa J. (2018). Variants p.Q1236H and p.E1143G in mitochondrial DNA polymerase gamma POLG1 are not associated with increased risk for valproate-induced hepatotoxicity or pancreatic toxicity: A retrospective cohort study of patients with epilepsy. Epilepsia. 2018 Nov;59(11):2125-2136.

Ibarra M, Vázquez M, Fagiolino P, Derendorf H. (2013). Sex related differences on valproic acid pharmacokinetics after oral single dose. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2013 Aug;40(4):479-86.

Illig AM, Melia K, Snyder PJ, Badura LL. (2000). Sodium valproate alters GnRH-GABA interactions during development in seizure-prone mice. Brain Res. 2000 Dec 8;885(2):192-200.

Incecik F, Akoglu E, Sangün O, Melek I, Duman T. (2007). Effects of Valproic Acid on Hearing in Epileptic Patients. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2007 Apr;71(4):611-4.

INERIS. (2018). Evaluation des risques sanitaires (ERS) liés aux émissions de valproate de sodium de l'usine SANOFI de Mourenx. Avis sur l'étude de sensibilité complémentaire au rapport d'ERS. RAPPORT 31/08/2018. INERIS- DRC-18-176753-07610A. (INERIS, Verneuille en Halatte). 18 p.

Inoyama K, Meador KJ. (2015). Cognitive Outcomes of Prenatal Antiepileptic Drug Exposure. Epilepsy Res. 2015 Aug;114:89-97.

Isojärvi JI, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, Juntunen KT, Myllylä VV. (1993). Polycystic Ovaries and Hyperandrogenism in Women Taking Valproate for Epilepsy. N Engl J Med. 1993 Nov 4;329(19):1383-8.

Isojärvi JI, Löfgren E, Juntunen KS, Pakarinen AJ, Päivänsalo M, Rautakorpi I, Tuomivaara L. (2004). Effect of epilepsy and antiepileptic drugs on male reproductive health. Neurology. 2004 Jan 27;62(2):247-53.

Isojärvi JI, Taubøll E, Herzog AG. (2005). Effect of Antiepileptic Drugs on Reproductive Endocrine Function in Individuals With Epilepsy. CNS Drugs. 2005;19(3):207-23.

Isojärvi J. (2008). Disorders of reproduction in patients with epilepsy: antiepileptic drug related mechanisms. Seizure. 2008 Mar;17(2):111-9.

Israel Y, Rubin E. (1996). Liver Dysfunction in alcoholic liver disease. In Drug-induced hepatotoxicity. Cameron RG, Feuer G, de la Iglesia FA, editors. Berlin: Springer-Verlag; 1996. p. 611–36. Disponible sur https://books.google.fr/books?id=xZf-CAAAQBAJ&pg=PA631&lpg=PA631&dq=%22Alcohol-induced+liver+injury%22+israel+cameron&source=bl&ots=yopC9rnHc8&sig=ACfU3U3hKOf67_be9N9C_cErQoXI6tbV-g&hl=fr&sa=X&ved=2ahUKEwix0LvPw8_pAhVi8uAKHVqqBK4Q6AEwAHoECAoQAQ#v=onepage&q=%22Alcohol-induced%20liver%20injury%22%20israel%20cameron&f=false

Itoh H, Suzuki Y, Fujisaki K, Sato Y, Takeyama M. (2012). Correlation between plasma ammonia level and serum trough concentration of free valproic acid in patients with epilepsy. Biological & pharmaceutical bulletin 35:971-974.

Jäger-Roman E, Deichl A, Jakob S, Hartmann A-M, Koch S, Rating D, et al. (1986). Fetal growth, major malformations, and minor anomalies in infants born to women receiving valproic acid. The Journal of Pediatrics 108:997-1004.

Jahromi SR, Togha M, Fesharaki SH, Najafi M, Moghadam NB, Kheradmand JA, Kheradmand JA, Kazemi H, Gorji A. (2011). Gastrointestinal adverse effects of antiepileptic drugs in intractable epileptic patients. Seizure 2011;20:343–6.

Jain P, Shastri S, Gulati S, Kaleekal T, Kabra M, Gupta N, Gupta Y, Pandey R. (2015). Prevalence of UGT1A6 polymorphisms in children with epilepsy on valproate monotherapy. Neurol India. 2015 Jan-Feb;63(1):35-9.

Jawień W, Wilimowska J, Kłys M, Piekoszewski W. (2017). Population pharmacokinetic modelling of valproic acid and its selected metabolites in acute VPA poisoning. Pharmacological Reports, 69(2), 340–349.

Jazayeri D, Graham J, Hitchcock A, O'Brien TJ, Vajda FJE. (2018). Outcomes of pregnancies in women taking antiepileptic drugs for non-epilepsy indications. Seizure. 2018 Mar;56:111-114.

Jentink J, Loane MA, Dolk H, Barisic I, Garne E, Morris JK, de Jong-van den Berg LT, EUROCAT Antiepileptic Study Working Group. (2010). Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. N Engl J Med. 2010 Jun 10;362(23):2185-93.

Jeong EJ, Yu WJ, Kim CY, Chung MK. (2010). Placenta transfer and toxicokinetics of valproic Acid in pregnant cynomolgus monkeys. *Toxicol Res*. 2010; 26(4):275-283.

Jetté N, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, McChesney J, Leslie WD. (2011).Association of antiepileptic drugs with nontraumatic fractures: a population-based analysis. Arch Neurol. 2011 Jan;68(1):107-12.

Jiang D, Bai X, Zhang Q, Lu W, Wang Y, Li L, et al. (2009). Effects of cyp2c19 and cyp2c9 genotypes on pharmacokinetic variability of valproic acid in chinese epileptic patients: Nonlinear mixed-effect modeling. European journal of clinical pharmacology 65:1187-1193.

Jiang DC, Wang L, Wang YQ, Li L, Lu W, Bai XR. (2007). Population pharmacokinetics of valproate in chinese children with epilepsy. Acta pharmacologica Sinica 28:1677-1684.

Johanessen SI. (1992). Pharmacokinetics of valproate in pregnancy: mother-foetus-newborn. Pharm Weekbl Sci. 1992 Jun 19;14(3A):114-7.

Johannessen CU, Johannessen SI. (2003). Valproate: past, present, and future. nCNS Drug Rev. 2003 Summer;9(2):199-216.

Johannessen Landmark C, Farmen AH, Burns ML, Baftiu A, Lossius MI, Johannessen SI, Tomson T. (2018). Pharmacokinetic variability of valproate during pregnancy - Implications for the use of therapeutic drug monitoring. Epilepsy Res. 2018 Mar;141:31-37.

JORF. (2020). JORF n°0031 du 6 février 2020. texte n° 18. Arrêté du 30 janvier 2020 modifiant l'arrêté du 12 novembre 2019 précisant, en application de l'article L. 5125-23 du code de la santé publique, les situations médicales dans lesquelles peut être exclue la substitution à la spécialité prescrite d'une spécialité du même groupe générique. Disponible sur https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000041535534&categorieLien=id

Kacirova I, Grundmann M, Brozmanova H. (2015). Serum levels of valproic acid during delivery in mothers and in umbilical cord – correlation with birth length and weight. Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia 159.

Kacirova I, Grundmann M, Brozmanova H. (2019). Valproic acid concentrations in nursing mothers, mature milk, and breastfed infants in monotherapy and combination therapy. Epilepsy Behav. 2019 Jun;95:112-116.

Kafadar I, Kılıc¸ BA, Arapoglu M, Yalçın K, Dalgıç N. (2015). Evaluation of thyroid hormones in children receiving carbamazepine or valproate: a prospective study. J Child Neurol 2015;30(1):63-8

Kaczorowska-Hac B, Matheisel A, Maciejka-Kapuscinska L, Wisniewski J, Alska A, Adamkiewicz-Drozynska E, Balcerska A, Reszczynska I. (2012). Anemia secondary to valproic acid therapy in a 13-year-old boy: a case report. J Med Case Rep 2012;6:239.

Kaneko S, Battino D, Andermann E, Wada K, Kan R, Takeda A, Nakane Y, Ogawa Y, Avanzini G, Fumarola C, Granata T, Molteni F, Pardi G, Minotti L, Canger R, L Dansky, Oguni M, Lopes-Cendas I, Sherwin A, Andermann F, Seni MH, Okada M, Teranishi T. (1999). Congenital malformations due to antiepileptic drugs. Epilepsy Res. 1999 Feb; 33(2-3):145-58.

Khan S, Ahmad T, Parekh CV, Trivedi PP, Kushwaha S, Jena G. (2011). Investigation on sodium valproate induced germ cell damage, oxidative stress and genotoxicity in male Swiss mice. Reprod Toxicol. 2011 Dec;32(4):385-94.

Khoo CL, Naik S, Lua R, Chai SB, Liew A, Sim K. (2010). Valproate-induced hyperammonemia in mental retardation: a case report and review of the literature. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2010 Apr 16;34(3):561-2.

Kiang TK, Ho PC, Anari MR, Tong V, Abbott FS, Chang TK. (2006). Contribution of CYP2C9, CYP2A6, and CYP2B6 to valproic acid metabolism in hepatic microsomes from individuals with the CYP2C9*1/*1 genotype. Toxicol Sci. 2006 Dec;94(2):261-71.

Kim KC, Kim P, Go HS, Choi CS, Yang S, Cheong JH, Shin CY, Ko KH. (2011). The critical period of valproate exposure to induce autistic symptoms in Sprague–Dawley rats. Toxicology Letters. 201 (2011) 137–142.

Kim HW, Cheon Y, Modi HR, Rapoport SI, Rao JS. (2012). Effects of Chronic Clozapine Administration on Markers of Arachidonic Acid Cascade and Synaptic Integrity in Rat Brain. Psychopharmacology (Berl). 2012 Aug;222(4):663-74.

Kim M, Lee HA, Cho HM, Kang SH, Lee E, Kim IK. (2018). Histone deacetylase inhibition attenuates hepatic steatosis in rats with experimental Cushing's syndrome. Korean J Physiol Pharmacol. 2017;22(1):23-33.

King IF, Yandava CN, Mabb AM, Hsiao JS, Huang HS, Pearson BL, Calabrese JM, Starmer J, Parker JS, Magnuson T, Chamberlain SJ, Philpot BD, Zylka MJ. (2013). Topoisomerases facilitate transcription of long genes linked to autism. Nature. 2013 Sep 5;501(7465):58-62.

Kipervasser S, Elger CE, Korczyn AD, Nass RD, Quesada CM, Neufeld MY. (2017). Gait instability in valproate-treated patients: Call to measure ammonia levels. Acta Neurol Scand. 2017 Nov;136(5):401-406.

Kirihata Y, Ban Y, Nakamori C, Takagi H, Hashimoto T, Tsutsumi S. (2018). Repairability of skeletal alterations induced by sodium valproate in rats. Congenital Anomalies 2018; 58,99–101.

Kishi T, Fujita N, Eguchi T, Ueda K. (1997). Mechanism for reduction of serum folate by antiepileptic drugs during prolonged therapy. J Neurol Sci. 1997 Jan;145(1):109-12.

Klotz U, Antonin KH. (1977). Biliary excretion studies with digoxin in man. Int J Clin Pharmacol Biopharm. 1977 Jul;15(7):332-4.

Knights MJ, Finlay E. (2014). The effects of sodium valproate on the renal function of children with epilepsy. Pediatr Nephrol. 2014 Jul;29(7):1131-8.

Ko HM, Jin Y, Park HH, Lee JH, Jung SH, Choi SY, Lee SH, Shin CY. (2018). Dual mechanisms for the regulation of brain-derived neurotrophic factor by valproic acid in neural progenitor cells. The Korean Journal of Physiology & Pharmacology : Official Journal of the Korean Physiological Society and the Korean Society of Pharmacology, 25 Oct 2018, 22(6):679-688.

Kocak S, Girisgin SA, Gul M, Cander B, Kaya H, Kaya E. (2007). Stevens-Johnson Syndrome Due to Concomitant Use of Lamotrigine and Valproic Acid. Am J Clin Dermatol. 2007;8(2):107-11.

Koch S, Jäger-Roman E, Lösche G, Nau H, Rating D, Helge H. (1996). Antiepileptic drug treatment in pregnancy: Drug side effects in the neonate and neurological outcome. Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992) 85:739-746.

Kochen W, Imbeck H, Jakobs C. (1977). [Studies on the urinary excretion of metabolites of valproic acid (dipropylacetic acid) in rats and humans (author's transl)]. Arzneimittelforschung. 1977;27(5):1090-9.

Kose-Ozlece H, Ilık F, Cecen K, Huseyınoglu N, Serım A. (2015). Alterations in semen parameters in men wıth epilepsy treated with valproate. Iran J Neurol. 2015 Jul 6;14(3):164-7.

Krähenbühl S, Brandner S, Kleinle S, Liechti S, Straumann D. (2000). Mitochondrial diseases represent a risk factor for valproate-induced fulminant liver failure. Liver. 2000 Jul;20(4):346-8.

Krishna V, Thomson SR, Chogtu B, Soundarrajan GP, Sharma PSVN. (2018). Sodium Valproate Induced Hyperammonaemia without Hepatic Failure in Adults: A Series of Three Cases. Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2018 Feb, Vol-12(2): FR01-FR02.

Krishnamoorthy G, Karande S, Ahire N, Mathew L, Kulkarni M. (2009). Bone metabolism alteration on antiepileptic drug therapy. Indian J Pediatr 2009;76:377–83.

Krishnamoorthy G, Nair R, Sundar U, Kini P, Shrivastava M. (2010). Early predisposition to osteomalacia in Indian adults on phenytoin or valproate monotherapy and effective prophylaxis by simultaneous supplementation with calcium and 25-hydroxy vitamin D at recommended daily allowance dosage: a prospective study. Neurol India 2010;58:213–9.

Krivoy N, Taer M, Neuman MG. (2006). Antiepileptic drug-induced hypersensitivity syndrome reactions. Curr Drug Saf. 2006 Aug;1(3):289-99. Review.

Kubota H, Katsurabayashi S, Moorhouse AJ, Murakami N, Khoga, Akaike N. (2003). GABAB Receptor Transduction Mechanisms, and Cross-Talk Between Protein Kinases A and C, in GABAergic Terminals Synapsing Onto Neurons of the Rat Nucleus Basalis of Meynert. J Physiol. 2003 Aug 15;551(Pt 1):263-76.

Kurahashi H, Takami A, Murotani K, Numoto S, Okumura A. (2018). Decreased platelet count in children with epilepsy treated with valproate and its relationship to the immature platelet fraction. Int J Hematol. 2018 Jan;107(1):105-111.

Kutlu O, Cansu A, Karagüzel E, Gürgen SG, Koç O, Gür M, Ozgür GK. (2012). Effect of valproic acid treatment on penile structure in prepubertal rats. Epilepsy Res. 2012 May;99(3):306-11.

Labbe G, Pessayre D, Fromenty B. (2008). Drug-induced liver injury through mitochondrial dysfunction: mechanisms and detection during preclinical safety studies. Fundam Clin Pharmacol. 2008 Aug;22(4):335-53.

Lam CW, Law CY, Siu WK, Fung CW, Yau MM, Huen KF, Lee HH, Mak CM. (2015). Novel POLG mutation in a patient with sensory ataxia, neuropathy, ophthalmoparesis and stroke. Clin Chim Acta. 2015 Aug 25;448:211-4.

League-Pascual JC, Lester-McCully CM, Shandilya S, Ronner L, Rodgers L, Cruz R, Peer CJ4 Figg WD, Warren KE. (2017). Plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetics of select chemotherapeutic agents following intranasal delivery in a non-human primate model. J Neurooncol. 2017 May;132(3):401-407.

Lee HS, Wang SY, Salter DM, Wang CC, Chen SJ, Fan HC. (2013). The impact of the use of antiepileptic drugs on the growth of children. BMC Pediatr. 2013 Dec 19;13:211.

Levy RH, Cenraud B, Loiseau P, Akbaraly R, Brachet-Liermain A, Guyot M, Gomeni SR, Morselli SPL. (1980). Meal-Dependent Absorption of Enteric-Coated Sodium Valproate. Epilepsia. 1980; 21:273-280.

Levy RH, Rettenmeier AW, Anderson GD, Wilensky AJ, Friel PN, Baillie TA, Acheampong A, Tor J, Guyot M, Loiseau P. (1990). Effects of polytherapy with phenytoin, carbamazepine, and stiripentol on formation of 4-ene-valproate, a hepatotoxic metabolite of valproic acid. Clin Pharmacol Ther. 1990 Sep;48(3):225-35.

Li C, Su L, Lao M, Zhu S, Ding M. (2018). Anemia secondary to the use of sodium valproate for preventing postoperative seizures in a 79-year-old man. A case report. Medicine (Baltimore). 2018 Dec;97(50):e13626.

Li R, Liang L, Wu X, Ma X, Su M. (2017). Valproate acid (VPA)-induced dysmetabolic function in clinical and animal studies. Clin Chim Acta. 2017 May;468:1-4.

Lin ST, Chen CS, Yen CF, Tsei JH, Wang SY. (2009). Valproate-related peripheral oedema: a manageable but probably neglected condition. Int J Neuropsychopharmacol. 2009 Aug;12(7):991-3.

Lindhout D, Omtzigt JG. (1992). Pregnancy and the risk of teratogenicity. Epilepsia. 1992;33 Suppl 4:S41-8.

Loiseau P, Cenraud B, Levy RH, Akbaraly R, Brachet-Liermain A, Guyot M, Morselli PL. (1982). Diurnal variations in steady-state plasma concentrations of valproic acid in epileptic patients. Clin Pharmacokinet. 1982 Nov-Dec;7(6):544-52.

Lopinto-Khoury C, Mintzer S. (2010). Antiepileptic drugs and markers of vascular risk. Curr Treat Options Neurol 2010;12:300–8.

Loring DW, MarinoS, Meador KJ. (2007). Neuropsychological and Behavioral Effects of Antiepilepsy Drugs. Neuropsychol Rev. 2007 Dec;17(4):413-25.

Löscher W, Nau H, Marescaux C, Vergnes M. (1984). Comparative evaluation of anticonvulsant and toxic potencies of valproic acid and 2-en-valproic acid in different animal models of epilepsy. Eur J Pharmacol 99:211-218.

Löscher W. (1992). Pharmacological, toxicological and neurochemical effects of delta 2(e)-valproate in animals. Pharmaceutisch weekblad Scientific edition 14:139-143.

Lossius MI, Taubøll E, Mowinckel P, Gjerstad L. (2009). Reversible effects of antiepileptic drugs on thyroid hormones in men and women with epilepsy: a prospective randomized double-blind withdrawal study. Epilepsy Behav 2009;16:64–8.

Lu X, Wang X. (2017). Hyponatremia induced by antiepileptic drugs in patients with epilepsy. Expert Opin Drug Saf. 2017 Jan;16(1):77-87.

Luef G, Rauchenzauner M, Waldmann M, Sturm W, Sandhofer A, Seppi K, Trinka E, Unterberger I, Ebenbichler CF, Joannidis M, Walser G, Bauer G, Hoppichler F, Lechleitner M. (2009). Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), insulin resistance and lipid profile in antiepileptic drug treatment. Epilepsy Res. 2009 Sep;86(1):42-7.

Lundberg B, Nergardh A, Boreus LO. (1982). Plasma concentrations of valproate during maintenance therapy in epileptic children. J Neurol 1982; 228: 133-41.

Luo X, Zhang M, Deng L, Zhao J. (2015). Effects of valproate on the carotid artery intima-media thickness in epileptics. Indian J Pharmacol. 2015 Jan-Feb;47(1):45-8.

Ma H, Zhu W, Wang C, Pan J, Yang X, Luo J, Wang P. (2019). Association of valproic acid and 2-propyl-4-pentenoic acid concentrations with adverse reaction in 254 Chinese patients with epilepsy. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2019 Jul 28;44(7):775-783.

Majbar AA, Cusick E, Johnson P, Lynn RM, Hunt LP, Shield JPH. (2016). Incidence and clinical associations of childhood acute pancreatitis. Pediatrics. 2016 Sep;138(3). pii: e20161198.

Marchion DC, Bicaku E, Daud AI, Sullivan DM, Munster PN. (2005). Valproic acid alters chromatin structure by regulation of chromatin modulation proteins. Cancer Res. 2005 May 1;65(9):3815-22.

Mansur AT, Pekcan Yaşar S, Göktay F. (2008). Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: clinical and laboratory features. Int J Dermatol. 2008 Nov;47(11):1184-9.

Mast TJ, Cukierski MA, Nau H, Hendrickx AG. (1986) Predicting the human teratogenic potential of the anticonvulsant, valproic acid, from a non-human primate model. Toxicology. 1986 May;39(2):111-9.

Mawer G, Briggs M, Baker GA, Bromley R, Coyle H, Eatock J, Kerr L, Kini U, Kuzmyshcheva L, Lucas SB, Wyatt L, Clayton-Smith J, Liverpool & Manchester Neurodevelopment Group. (2010). Pregnancy with epilepsy: obstetric and neonatal outcome of a controlled study. Seizure. 2010 Mar;19(2):112-9.

Mawhinney E, Campbell J, Craig J, Russell A, Smithson W, Parsons L, Robertson I, Irwin B, Morrison P, Liggan B, Delanty N, Hunt S, Morrow J. (2012). Valproate and the risk for congenital malformations: Is formulation and dosage regime important? Seizure. 2012 Apr;21(3):215-8.

May T, Rambeck B. (1985). Serum concentrations of valproic acid: influence of dose and comedication. Ther Drug Monit. 1985;7(4):387-90.

McLaughlin DB, Andrews JA, Hooper WD, Cannell GR, Eadie MJ, Dickinson RG. (2000). Apparent autoinduction of valproate beta-oxidation in humans. Br J Clin Pharmacol. 2000 May;49(5):409-15.

Meador KJ. (2007). Lower IQ found in children of women who took epilepsy drug (2007, May 3) retrieved 17 June 2019 from https://medicalxpress.com/news/2007-05-iq-children-women-epilepsy-drug.html

Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrbach K, Probst C. (2008). Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. Epilepsy Res 2008;81(1):1-13.

Meador KJ, Penovich P, Baker GA, Pennell PB, Bromfield E, Pack A, Liporace JD, Sam M, Kalayjian LA, Thurman DJ, Moore E, Loringa DW, NEAD Study Group. (2009). Antiepileptic drug use in women of childbearing age. Epilepsy Behav 2009 Jul;15(3):339-43.

Meador KJ, Baker GA, Browning N, Clayton-Smith J, Combs-Cantrell DT, Cohen M, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW, Group NEAD Study Group. (2010). Effects of breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs. Neurology. 2010;75(22):1954-1960.

Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW, NEAD Study Group. (2012). Effects of fetal antiepileptic drug exposure: outcomes at age 4.5 years. Neurology. 2012 Apr 17;78(16):1207-14.

Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW, NEAD Study Group. (2013). Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. Lancet Neurol 2013;12(3):244-52.

Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs (NEAD) Study Group. (2014). Breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs: cognitive outcomes at age 6 years. JAMA Pediatr. 2014 Aug;168(8):729-36.

Mehndiratta MM, Mehndiratta P, Phul P, Garg S. (2008). Valproate induced non hepatic hyperammonaemic encephalopathy (VNHE)—a study from tertiary care referral university hospital, north India. J Pak Med Assoc 2008;58:627–31.

Mehta S, Tayabali S, Lachmann R. (2018). Valproate-induced hyperammonemia - Uncovering an underlying inherited metabolic disorder: A case report. J Med Case Rep. 2018 May 17;12(1):134.

Mercke Y, Sheng H, Khan T, Lippmann S. (2000). Hair loss in psychopharmacology. Ann Clin Psychiatry. 2000;12:35–42

Methaneethorn J. (2017). Population pharmacokinetics of valproic acid in patients with mania: Implication for individualized dosing regimens. Clinical therapeutics 39:1171-1181.

Methaneethorn J. (2018). A systematic review of population pharmacokinetics of valproic acid. British Journal of Clinical Pharmacology 84 (5):816-834.

Meyer S, Kuhlmann MK, Peters FT, Limbach HG, Lindinger A. (2005). Severe valproic acid intoxication is associated with atrial tachycardia: secondary detoxication by hemoperfusion. Klin Padiatr. 2005 Mar-Apr;217(2):82-5.

Mockenhaupt M. (2012). Epidemiology of Cutaneous Adverse Drug Reactions. Chem Immunol Allergy. 2012;97:1-17.

Monaco F, Piredda S, Mutani R, Mastropaolo C, Tondi M. (1982). The free fraction of valproic acid in tears, saliva, and cerebrospinal fluid. Epilepsia. 1982 Feb;23(1):23-6.

Morrell MJ, Isojärvi J, Taylor AE, Dam M, Ayala R, Gomez G, O'Neill F, Tennis P, Messenheimer J. (2003). Higher androgens and weight gain with valproate compared with lamotrigine for epilepsy. Epilepsy Res. 2003 May;54(2-3):189-99.

Morrow J, Russell A, Guthrie E, Parsons L, Robertson I, Waddell R, Irwin B, McGivern RC, Morrison PJ, Craig J. (2006). Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006 Feb;77(2):193-8.

Moyal D, Sanyal S, Khanna A. (2017). Valproate induced cerebellar atrophy presenting as movement disorder. Schizophr Res. 2017 Jun;184:143-144.

Muñiz AE. (2017). J Valproic Acid Overdose Review of a Case With Electrocardiographic Changes. Emerg Med. 2017 Sep;53(3):333-338.

Muraleedharan A, Palappallil DS, Gangadhar R, Das S. (2015). Valproate Induced Hyperammonemic Delirium. J Clin Diagn Res. 2015 Dec;9(12):FR01-3.

Nadebaum C, Anderson VA, Vajda F, Reutens DC, Barton S, Wood AG. (2011). Language skills of school-aged children prenatally exposed to antiepileptic drugs. Neurology. 2011 Feb 22;76(8):719-26.

Najafi MR, Ansari B, Zare M, Fatehi F, Sonbolestan A. (2012). Effects of Antiepileptic Drugs on Sexual Function and Reproductive Hormones of Male Epileptic Patients. Iran J Neurol. 2012;11(2):37-41.

Nakashima H, Oniki K, Nishimura M, Ogusu N, Shimomasuda M, Ono T, et al. (2015). Determination of the optimal concentration of valproic acid in patients with epilepsy: A population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis. PloS one 10:e0141266.

Nalin A, Galli V, Ciccarone V, Grandi F, Baraldi E, Carani C. (1988). Antiepileptic drugs and puberty. Brain Dev. 1988;10(3):192-4.

Nanau RM, Neuman MG. (2010). Ibuprofen-induced hypersensitivity syndrome. Transl Res. 2010 Jun;155(6):275-93.

Nanau RM, Neuman MG. (2013). Adverse drug reactions induced by valproic acid. Clin Biochem. 2013 Oct;46(15):1323-38.

Nasreddine W, Beydoun A. (2008). Valproate-induced thrombocytopenia: a prospective monotherapy study. Epilepsia. 2008 Mar;49(3):438-45.

Nasreddine W, Dirani M, Atweh S, Makki A, Beydoun A. (2018). Determinants of free serum valproate concentration: A prospective study in patients on divalproex sodium monotherapy. Seizure 59:24-27.

Nasr Esfahani PN, Nasiri J, Badihian S, Yaghini O. (2019). Short-Term Side Effects of Low Dose Valproate Monotherapy in Epileptic Children: A Prospective Study. Iran J Child Neurol. Spring 2019;13(2):37-46.

Nau H, Rating D, Koch S, Häuser I, Helge H. (1981). Valproic acid and its metabolites: placental transfer, neonatal pharmacokinetics, transfer via mother's milk and clinical status in neonates of epileptic mothers. J Pharmacol Exp Ther. 1981 Dec;219(3):768-77.

Nau H, Löscher W. (1984). Valproic acid and metabolites: pharmacological and toxicological studies. Epilepsia. 1984;25 Suppl 1:S14-22.

Nau H. (1986). Valproic acid teratogenicity in mice after various administration and phenobarbital-pretreatment regimens: the parent drug and not one of the metabolites assayed is implicated as teratogen. Fundam Appl Toxicol. 1986 May;6(4):662-8.

Neuman MG, Malkiewicz IM, Shear NH. (2000). A novel lymphocyte toxicity assay to assess drug hypersensitivity syndromes. Clin Biochem 2000;33:517–24.

Neuman MG, Shear NH, Jacobson-Brown PM, Katz GG, Neilson HK, Malkiewicz IM, Cameron RG, Abbott F. (2001). CYP2E1-mediated modulation of valproic acid-induced hepatocytotoxicity. Clin Biochem. 2001 May;34(3):211-8.

Neuman MG, Shear NH, Malkiewicz IM, Taeri M, Shapiro LE, Krivoy N, Haber J, Gomez M, Fish J, Cartotto R, Cohen L. (2007). Immunopathogenesis of hypersensitivity syndrome reactions to sulfonamides. Transl Res. 2007 May;149(5):243-53.

Nicolini C, Fahnestock M. (2018). The valproic acid-induced rodent model of autism. Exp Neurol. 2018 Jan;299(Pt A):217-227.

Nitsche V, Mascher H. (1982). The pharmacokinetics of valproic acid after oral and parenteral administration in healthy volunteers. Epilepsia. 1982 Apr;23(2):153-62.

Novak GP, Maytal J, Alshansky A, Eviatar L, Sy-Kho R, Siddique Q. (1999). Risk of excessive weight gain in epileptic children treated with valproate. J Child Neurol. 1999 Aug;14(8):490-5.

Novo Mde L, Izumi T, Yokota K, Fukuyama Y. (1993). Urinary excretion of N-acetyl-beta-glucosaminidase and beta-galactosidase by patients with epilepsy. Brain Dev. 1993 Mar-Apr;15(2):157-60.

Odusote KA, Sherwin AL. (1981). A simple, direct extraction method for gas-liquid chromatographic determination of valproic acid in plasma. Therapeutic drug monitoring 3:103-106.

Ocek L, Tarhan H, Uluda F, Sarteke A, Köse C, Colak A, Zorlu F, Zorlu Y. (2018). Evaluation of sex hormones and sperm parameters in male epileptic patients. Acta Neurol Scand. 2018 J Pharmacobiodyn Apr;137(4):409-416.

Ogiso T, Ito Y, Iwaki M, Yamamoto Y, Yamahata T. (1987). Percutaneous Absorption of Valproic Acid and Its Plasma Concentration After Application of Ointment. J Pharmacobiodyn. 1987 Oct;10(10):537-42.

Ogungbenro K, Aarons L, CRESim & Epi-CRESim Project Groups. (2014). A physiologically based pharmacokinetic model for Valproic acid in adults and children. Eur J Pharm Sci. 2014 Oct 15;63:45-52.

Ogusu N, Saruwatari J, Nakashima H, Noai M, Nishimura M, Deguchi M, et al. (2014). Impact of the superoxide dismutase 2 val16ala polymorphism on the relationship between valproic acid exposure and elevation of γ-glutamyltransferase in patients with epilepsy: A population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis. PloS one 9:e111066-e111066.

OMS. (1999). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complication. (OMS, Genève). 66p.

Omtzigt JG, Nau H, Los FJ, Pijpers L, Lindhout D. (1992). The disposition of valproate and its metabolites in the late first trimester and early second trimester of pregnancy in maternal serum, urine, and amniotic fluid:

Effect of dose, co-medication, and the presence of spina bifida. European journal of clinical pharmacology 43:381-388.

Ong LL, Schardein JL, Petrere JA, Sakowski R, Jordan H, Humphrey RR, Fitzgerald JE, de la Iglesia FA. (1983). Teratogenesis of calcium valproate in rats. Fundam Appl Toxicol. 1983 Mar-Apr;3(2):121-6.

Otsuka T, Sunag Y, Hikim A. (1994). Urinary N-β-glucosaminidase and guanidinoacetic acid levels in epileptic patients treated with anti-epileptic drugs. Brain & Development 1994; 16:437-40.

Owens MJ, Nemeroff CB. (2003). Pharmacology of valproate. Psychopharmacol Bull. 2003;37 Suppl 2:17-24.

Panchal R, Chaudhary D, Anovadiya A. (2018). Sodium Valproate-Induced Bilateral Pitting Pedal Edema - A Case Report. Curr Drug Saf. 2018;13(2):128-130.

Paulson RB, Sucheston ME, Hayes TG, Paulson GW. (1985). Teratogenic effects of valproate in the CD-1 mouse fetus. Arch Neurol. 1985 Oct;42(10):980-3.

Penot JP, Pradeau F. (2010). Syndrome démentiel et extrapyramidal iatrogène: effet secondaire rare de l'association acide valproïque-aspirine. Presse Med 2010;39: 279–80.

Pérez-Esparza R, Oñate-Cadena N, Ramírez-Bermúdez J, Espínola-Nadurille M. (2018). Valproate-induced Hyperammonemic Encephalopathy Presenting as Catatonia. Neurologist. 2018 Mar;23(2):51-52.

Petrere JA, Anderson JA, Sakowski R, Fitzgerald JE, de la Iglesia FA. (1986). Teratogenesis of calcium valproate in rabbits. Teratology. 1986 Dec;34(3):263-9.

Phiel CJ, Zhang F, Huang EY, Guenther MG, Lazar MA, Klein PS. (2001). Histone deacetylase is a direct target of valproic acid, a potent anticonvulsant, mood stabilizer, and teratogen. J Biol Chem. 2001 Sep 28;276(39):36734-41.

Pollack GM, McHugh WB, Gengo FM, Ermer JC, Shen DD. (1986). Accumulation and washout kinetics of valproic acid and its active metabolites. J Clin Pharmacol. 1986 Nov-Dec;26(8):668-76.

Prins MC, van Meijel JJ. (2011). A case of hyperammonaemic encephalopathy due to valproic acid. Neth J Med 2011;69:389–91.

Pritchett JC, Nanau RM, Neuman MG. (2012). The Link between Hypersensitivity Syndrome Reaction Development and Human Herpes Virus-6 Reactivation. Int J Hepatol 2012:723062.

Privitera MD, Brodie MJ, Mattson RH, Chadwick DW, Neto W, Wang S, EPMN 105 Study Group. (2003). Topiramate, Carbamazepine and Valproate Monotherapy: Double-Blind Comparison in Newly Diagnosed Epilepsy. Acta Neurol Scand. 2003 Mar;107(3):165-75.

Pylvänen V, Pakarinen A, Knip M, Isojärvi J. (2006). Insulin-related metabolic changes during treatment with valproate in patients with epilepsy. Epilepsy Behav. 2006 May;8(3):643-8.

Qadri S, Hussain A, Bhat MH, Baba AA. (2018). Polycystic ovary syndrome in bipolar affective disorder: A Hospital-based Study. Indian J Psychol Med. 2018 Mar-Apr;40(2):121-128.

Qiang Y, Jiangpeng W, Wenxing Q. (2017). Efficacy of valproate on electroencephalography and obesity in children with epilepsy. Biomedical Research. 2017:28(8).

Qiu HM, Yang JX, Liu D, Fei HZ, Hu XY, Zhou QX. (2014). Antidepressive effect of sodium valproate involving suppression of corticotropin-releasing factor expression and elevation of BDNF expression in rats exposed to chronic unpredicted stress. Neuroreport. 2014 Dec 3;25(17):1338-43.

Rahman M, Haider N. (2005). Anticonvulsant hypersensitivity syndrome from addition of lamotrigine to divalproex. Am J Psychiatry. 2005 May;162(5):1021.

Rakitin A, Eglit T, Kõks S, Lember M, Haldre S. (2014). Comparison of the metabolic syndrome risk in valproate-treated patients with epilepsy and the general population in Estonia. PLoS One. 2014 Jul 31;9(7):e103856.

Rakitin A, Kõks S, Haldre S. (2016). Metabolic syndrome and anticonvulsants: A comparative study of valproic acid and carbamazepine. Seizure. 2016 May;38:11-6.

Ramachandran A, Visschers RGJ, Duan L, Akakpo JY, Jaeschke H. (2018). Mitochondrial dysfunction as a mechanism of drug-induced hepatotoxicity: current understanding and future perspectives.J Clin Transl Res. 2018 May 28;4(1):75-100.

Ramoju S, Andersen M, Poddalgoda D, Nong A, Karyakina N, Shilnikova N, et al. (2020). Derivation of whole blood biomonitoring equivalents for lithium for the interpretation of biomonitoring data. Regulatory toxicology and pharmacology : RTP 111:104581.

Rashid M, Kashyap A, Undela K. (2019). Valproic acid and Stevens-Johnson syndrome: a systematic review of descriptive studies. Int J Dermatol. 2019 Sep;58(9):1014-1022.

Rättyä J, Vainionpää L, Knip M, Lanning P, Isojärvi JI. (1999). The effects of valproate, carbamazepine, and oxcarbazepine on growth and sexual maturation in girls with epilepsy. Pediatrics. 1999 Mar;103(3):588-93.

Rättyä J, Turkka J, Pakarinen AJ, Knip M, Kotila MA, Lukkarinen O, Myllylä VV, Isojärvi JI. (2001). Reproductive effects of valproate, carbamazepine, and oxcarbazepine in men with epilepsy. Neurology. 2001 Jan 9;56(1):31-6.

Rauchenzauner M, Griesmacher A, Tatarczyk T, Haberlandt E, Strasak A, Zimmerhackl LB, Falkensammer G, Luef G, Högler W. (2010a). Chronic antiepileptic monotherapy, bone metabolism, and body composition in non-institutionalized children. Dev Med Child Neurol. 2010 Mar;52(3):283-8.

Rauchenzauner M, Bitsche G, Svalheim S, Tauboll E, Haberlandt E, Wildt L, Rostasy K, Luef G. (2010b). Effects of levetiracetam and valproic acid monotherapy on sex-steroid hormones in prepubertal children—results from a pilot study. Epilepsy Res 2010;88:264–8.

Reekie J, Hosking SPM, Prakash C, Kao KT, Juonala M, Sabin MA. (2015). The effect of antidepressants and antipsychotics on weight gain in children and adolescents. Obes Rev. 2015 Jul;16(7):566-80.

Reith DM, Andrews J, McLaughlin D. (2001). Valproic acid has temporal variability in urinary clearance of metabolites. Chronobiology international 18:123-129.

Reynolds-May MF, Kenna HA, Marsh W, Stemmle PG, Wang P, Ketter TA, Rasgon NL. (2014). Evaluation of reproductive function in women treated for bipolar disorder compared to healthy controls. Bipolar Disord. 2014 Feb;16(1):37-47.

Rihtman T, Parush S, Ornoy A. (2013). Developmental Outcomes at Preschool Age After Fetal Exposure to Valproic Acid and Lamotrigine: Cognitive, Motor, Sensory and Behavioral Function. Reprod Toxicol. 2013 Nov;41:115-25.

Ritter EJ, Scott WJ Jr, Randall JL, Ritter JM. (1987). Teratogenicity of di(2-ethylhexyl) phthalate, 2-ethylhexanol, 2-ethylhexanoic acid, and valproic acid, and potentiation by caffeine. Teratology. 1987 Feb;35(1):41-6.

Riva R, Albani F, Contin M, Baruzzi A, Altomare M, Merlini GP, Perucca E. (1984). Mechanism of altered drug binding to serum proteins in pregnant women: studies with valproic acid. Ther Drug Monit. 1984;6(1):25-30.

Rocha S, Ferraz R, Prudêncio C, Fernandes MH, Costa-Rodrigues J. (2019). Differential effects of antiepileptic drugs on human bone cells. J Cell Physiol. 2019 Nov;234(11):19691-19701.

Robert E, Rosa F. (1983). Valproate and birth defects. Lancet. 1983 Nov 12;2(8359):1142.

Røste LS, Taubøll E, Isojärvi JIT, Pakarinen AJ, Huhtaniemi IT, Knip M, Gjerstad L. (2002). Effects of chronic valproate treatment on reproductive endocrine hormones in female and male Wistar rats. Reproductive Toxicology 16 (2002) 767–773

Røste LS, Taubøll E, Mørkrid L, Bjørnenak T, Saetre ER, Mørland T, Gjerstad L. (2005). Antiepileptic drugs alter reproductive endocrine hormones in men with epilepsy. Eur J Neurol. 2005 Feb;12(2):118-24.

Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, Rzany B, Stern RS, Anderson T, et al. (1995). Medication use and the risk of Stevens–Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. N Engl J Med 1995;333:1600–7.

Roullet FI, Wollaston L, Decatanzaro D, Foster JA. (2010). Behavioral and Molecular Changes in the Mouse in Response to Prenatal Exposure to the Anti-Epileptic Drug Valproic Acid. Neuroscience. 2010 Oct 13;170(2):514-22.

Roullet FI, Lai JK, Foster JA. (2013). In utero exposure to valproic acid and autism--a current review of clinical and animal studies. Neurotoxicol Teratol. 2013 Mar-Apr;36:47-56.

Rupasinghe J, Jasinarachchi M. (2011). Progressive encephalopathy with cerebral oedema and infarctions associated with valproate and diazepam overdose. J Clin Neurosci. 2011 May;18(5):710-1.

Rzany B, Correia O, Kelly JP, Naldi L, Auquier A, Stern R. (1999). Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis during first weeks of antiepileptic therapy: a case-control study. Study Group of the International Case Control Study on Severe Cutaneous Adverse Reactions. Lancet. 1999 Jun 26;353(9171):2190-4.

Samrén EB, van Duijn CM, Koch S, Hiilesmaa VK, Klepel H, Bardy AH, Mannagetta GB, Deichl AW, Gaily E, Granström ML, Meinardi H, Grobbee DE, Hofman A, Janz D, Lindhout D. (1997). Maternal use of antiepileptic drugs and the risk of major congenital malformations: a joint European prospective study of human teratogenesis associated with maternal epilepsy. Epilepsia. 1997 Sep;38(9):981-90.

Samrén EB, van Duijn CM, Christiaens GC, Hofman A, Lindhout D. (1999). Antiepileptic drug regimens and major congenital abnormalities in the offspring. Ann Neurol. 1999 Nov;46(5):739-46.

Santos BL, Fernandes RM, Neves FF. (2010). Valproic acid-induced pancreatitis in an adult. Arq Neuropsiquiatr 2010;68:135–6.

Schäfer H, Lührs R. (1978). Metabolite pattern of valproic acid. Part I: gas chromatographic determination of the valproic acid metabolite artifacts, heptanone-3, 4- and 5-hydroxyvalproic acid lactone. Arzneimittelforschung. 1978;28(4):657-62.

Schobben F, van der Kleijn E, Gabreëls FJ. (1975). Pharmacokinetics of di-n-propylacetate in epileptic patients. Eur J Clin Pharmacol. 1975 Feb 28;8(2):97-105.

Semmes RLO, Shen DD. (1988). Capillary gas chromatographic assay for valproic acid and its 2-desaturated metabolite in brain and plasma. Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications 432:185-197.

Sendrowski K, Sobaniec W, Sobaniec P, Sobaniec-Lotowska ME. (2013). Ultrastructural study of hippocampal cortex neurons in an experimental model of valproate encephalopathy. Folia Histochem Cytobiol. 2013;51(1):31-7.

Sharpe C, Wolfson T, Trauner DA. (2009). Weight gain in children treated with valproate. J Child Neurol. 2009 Mar;24(3):338-41.

Sheth RD, Wesolowski CA, Jacob JC, Penney S, Hobbs GR, Riggs JE, Bodensteiner JB. (1995). Effect of carbamazepine and valproate on bone mineral density. J Pediatr. 1995 Aug;127(2):256-62.

Shukla KK, Mahdi AA, S Rajender. (2012). Ion Channels in Sperm Physiology Review and Male Fertility and Infertility. Journal of Andrology. September/October 2012; 33: 5,777-788.

Sidhu HS, Srinivas R, Sadhotra A. (2017). Evaluate the effects of long-term valproic acid treatment on metabolic profiles in newly diagnosed or untreated female epileptic patients: A prospective study. Seizure. 2017 May;48:15-21.

Sidhu HS, Srinivasa R, Sadhotra A. (2018). Evaluate the effects of antiepileptic drugs on reproductive endocrine system in newly diagnosed female epileptic patients receiving either Valproate or Lamotrigine monotherapy: A prospective study. Epilepsy Res. 2018 Jan;139:20-27.

Silva MF, Aires CC, Luis PB, Ruiter JP, IJlst L, Duran M, Wanders RJ, Tavares de Almeida I. (2008). Valproic acid metabolism and its effects on mitochondrial fatty acid oxidation: a review. J Inherit Metab Dis. 2008 Apr;31(2):205-16.

Sivananthan M, Mohiuddin S. (2016). Valproate Induced Hypertensive Urgency. Case Rep Psychiatry. 2016;2016: article ID1458548, 2p.

Sleegers MJ, Beutler JJ, Hardon WJ, Berden JH, Verhave JC, Conemans JM, Hollander DA, Dautzenberg PL, Hoogeveen EK. (2010). Reversible rapidly progressive dementia with parkinsonism induced by valproate in a patient with systemic lupus erythematosus. J Am Geriatr Soc 2010;58:799–801.

Snyder PJ, Badura LL. (1995). Chronic administration of sodium valproic acid slows pubertal maturation in inbred DBA/2J mice: skeletal, histological, and endocrinological evidence. Epilepsy Res. 1995 Mar;20(3):203-11.

Snyder PJ, Badura LL. (1998). A potential mechanism of slowed pubertal maturation after chronic administration of sodium valproic acid. Neurology. 1998 Apr;50(4):922-5.

Soars MG, Burchell B, Riley RJ. (2002). In vitro analysis of human drug glucuronidation and prediction of in vivo metabolic clearance. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 301:382-390.

Song C, Li X, Mao P, Song W, Liu L, Zhang Y. (2020). Impact of cyp2c19 and cyp2c9 gene polymorphisms on sodium valproate plasma concentration in patients with epilepsy. European Journal of Hospital Pharmacy:ejhpharm-2020.

Spahn-Langguth H, Benet LZ. (1992). Acyl glucuronides revisited: is the glucuronidation process a toxification as well as a detoxification mechanism? Drug Metab Rev. 1992;24(1):5-47.

Stakisaitis D, Uleckiene S, Didziapetriene J, Valanciute A, Mozuraite R, Matusevicius P. (2014). Sodium valproate enhances urethane tumorigenicity in lungs of male but not female mice. EXCLI J. 2014 Jun 5;13:667-87.

Stakisaitis D, Mozuraite R, Juodziukyniene N, Didziapetriene J, Uleckiene S, Matusevicius P, Valanciute A. (2015). Sodium Valproate Enhances the Urethane-Induced Lung Adenomas and Suppresses Malignization of Adenomas in Ovariectomized Female Mice. Int J Endocrinol. 2015;2015:218219.

Stewart JD, Horvath R, Baruffini E, Ferrero I, Bulst S, Watkins PB, Fontana rj, Day cd, Chinnery PF. (2010). Polymerase γ gene POLG determines the risk of sodium valproate-induced liver toxicity. Hepatology 2010;52:1791–6.

Sundqvist A, Tomson T, Lundkvist B. (1997). Pharmacokinetics of valproic acid in patients with juvenile myoclonic epilepsy on monotherapy. Ther Drug Monit. 1997 Apr;19(2):153-9.

Svensson CK, Woodruff MN, Baxter JG, Lalka D. (1986). Free drug concentration monitoring in clinical practice. Rationale and current status. Clin Pharmacokinet. 1986 Nov-Dec;11(6):450-69.

Swanson BN, Harland RC, Dickinson RG, Gerber N. (1978). Excretion of valproic acid into semen of rabbits and man. Epilepsia. 1978 Dec;19(6):541-6.

Taneja N, Kucheria K, Jain S, Tandon JK, Maheshwari MC. (1992). Sister-chromatid exchanges are increased in epileptics, but not by sodium valproate. Mutat Res. 1992 Dec;283(4):233-5.

Tanikawa K, Matsumoto Y, Matsumoto M, Fukuoka M, Yamamoto R, Endo K, et al. (1998). Population pharmacokinetic parameters of valproic acid; conventional and slow release formulation. Rinsho yakuri/Japanese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics 29:489-494.

Tanoshima M, Kobayashi T, Tanoshima R, Beyene J, Koren G, Ito S. (2015). Risks of congenital malformations in offspring exposed to valproic acid in utero: A systematic review and cumulative meta-analysis. Clin Pharmacol Ther. 2015 Oct;98(4):417-41.

Tesen H, Katsuki A, Hori H, Atake K, Yoshimura R, Nakamura J. (2017). Plasma ammonia levels in patients treated with valproic acid. Neuropsychiatry 07.

Taubøll E, Gregoraszczuk EL, Tworzydø A, Wójtowicz AK, Ropstad E. (2006). Comparison of reproductive effects of levetiracetam and valproate studied in prepubertal porcine ovarian follicular cells. Epilepsia. 2006 Sep;47(9):1580-3.

Teraki Y, Shibuya M, Izaki S. (2010). Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis due to anticonvulsants share certain clinical and laboratory features with drug-induced hypersensitivity syndrome, despite differences in cutaneous presentations. Clin Exp Dermatol. 2010 Oct;35(7):723-8.

Terbach N, Williams RSB. (2009). Structure-function Studies for the Panacea, Valproic Acid. Biochem Soc Trans. 2009 Oct;37(Pt 5):1126-32.

Thomas SV, Ajaykumar B, Sindhu K, Nair MKC, Babu G, Sarma PS. (2008). Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. Epilepsy Behav. 2008 Jul;13(1):229-36.

Thomas SV, Jose M, Divakaran S, Sankara Sarma P. (2017). Malformation risk of antiepileptic drug exposure during pregnancy in women with epilepsy: Results from a pregnancy registry in South India. Epilepsia. 2017 Feb;58(2):274-281.

Tisdale JE, Tsuyuki RT, Oles KS, Penry JK. (1992). Relationship between serum concentration and dose of valproic acid during monotherapy in adult outpatients. Ther Drug Monit. 1992 Oct;14(5):416-23.

Tomita T, Goto H, Yoshida T, Tanaka K, Sumiya K, Kohda Y. (2015). Dose-dependent Valproate-Induced Alopecia in Patients With Mental Disorders. Indian J Pharmacol. Nov-Dec 2015;47(6):690-2.

Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, Perucca E, Vajda F, EURAP study group. (2011). Dose-dependent Risk of Malformations With Antiepileptic Drugs: An Analysis of Data From the EURAP Epilepsy and Pregnancy Registry. Lancet Neurol. 2011 Jul;10(7):609-17.

Tomson T, Landmark CJ, Battino D. (2013). Antiepileptic drug treatment in pregnancy: Changes in drug disposition and their clinical implications. Epilepsia, 2013; 54 (3), pp. 405-414.

Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Perucca E, Sabers A, Thomas SV, Vajda F. (2015a). Dose-dependent teratogenicity of valproate in mono- and polytherapy: an observational study. EURAP Study Group. Neurology. 2015 Sep 8;85(10):866-72.

Tomson T, Xue H, Battino D. (2015b). Major congenital malformations in children of women with epilepsy. Seizure. 2015 May;28:46-50.

Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Perucca E, Sabers A, Thomas SV, Vajda F, EURAP Study Group. (2016). Withdrawal of valproic acid treatment during pregnancy and seizure outcome: Observations from EURAP. Epilepsia. 2016 Aug;57(8):e173-7.

Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Perucca E, Sabers A, Thomas SV, Vajda F, EURAP Study Group. (2018). Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry Lancet Neurol. 2018 Jun;17(6):530-538.

Tomson T, Battino D, Perucca E. (2019). Teratogenicity of antiepileptic drugs. Curr Opin Neurol. 2019 Apr;32(2):246-252.

Triantafyllou N, Lambrinoudaki I, Armeni E, Evangelopoulos EM, Boufidou F, Antoniou A, Tsivgoulis G. (2010). Effect of long-term valproate monotherapy on bone mineral density in adults with epilepsy. J Neurol Sci 2010;290:131–4.

Tripathy R, Majhi JK, Pradhan MR. (2015). Valproate induced hyperammonemia with deranged liver function. Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research 8(4):1-2.

Trojak B, de la Gastine B, Dollfus S. (2011). Valproate-induced encephalopathy related to concurrent antimanic medications. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2011;23:E22–3.

Tsiropoulos I, Andersen M, Hallas J. (2009). Adverse events with use of antiepileptic drugs: a prescription and event symmetry analysis. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2009;18:483–91.

Tulloch IF, Walter DS, Howe GM, Howe SJ. (1982). The relationship between plasma concentration of valproic acid and its anticonvulsant and behavioural effects in the rat. Neuropharmacology. 1982 Jun;21(6):555-62.

Turnbull DM, Rawlins MD, Weightman D, Chadwick DW. (1983). Plasma concentrations of sodium valproate: Their clinical value. Annals of Neurology 14:38-42.

Unay B, Akin R, Sarici S, Gok F, Kurt I, Gokcay E. (2006). Evaluation of renal tubular function in children taking antiepileptic treatment. Nephrology. 2006; 11, 485–488.

US Environmental Protection Agency (US EPA) (2011) Recommended use of body weight3/4 as the default method in derivation of the oral reference dose. EPA/100/R11/0001. (US EPA, Washington DC.) 50p.

Vainionpää LK, Rättyä J, Knip M, Tapanainen JS, Pakarinen AJ, Lanning P, Tekay A, Myllylä VV, Isojärvi JI. (1999). Valproate-induced hyperandrogenism during pubertal maturation in girls with epilepsy. Ann Neurol. 1999 Apr;45(4):444-50.

Vainionpää LK, Mikkonen K, Rättyä J, Knip M, Pakarinen AJ, Myllylä VV, Isojärvi JIT. (2004). Thyroid function in girls with epilepsy with carbamazepine, oxcarbazepine, or valproate monotherapy and after withdrawal of medication. Epilepsia 2004;45:197–203.

Vajda FJ, O'brien TJ, Hitchcock A, Graham J, Cook M, Lander C, Eadie MJ. (2004). Critical relationship between sodium valproate dose and human teratogenicity: results of the Australian register of anti-epileptic drugs in pregnancy. J Clin Neurosci. 2004 Nov;11(8):854-8.

Vajda FJ, Hitchcock A, Graham J, Solinas C, O'Brien TJ, Lander CM, Eadie MJ. (2006). Foetal malformations and seizure control: 52 months data of the Australian Pregnancy Registry. Eur J Neurol. 2006 Jun;13(6):645-54.

Vajda FJ, Horgan D, Hollingworth S, Graham J, Hitchcock AA, Roten A, O'Brien TJ, Lander CM, Eadie MJ. (2012). The prescribing of antiepileptic drugs for pregnant Australian women. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2012 Feb;52(1):49-53.

Vajda FJ, O'Brien TJ, Lander CM, Graham J, Roten A, Eadie MJ. (2013c). Teratogenesis in repeated pregnancies in antiepileptic drug-treated women. Epilepsia. 2013 Jan; 54(1):181-6.

Vajda FJ, O'Brien TJ, Graham J, Lander CM, Eadie MJ. The Australian Register of antiepileptic drugs in pregnancy: changes over time in the epileptic population. (2014). J Clin Neurosci. 2014 Sep;21(9):1478-82.

Vajda FJE, O'Brien TJ, Graham JE, Hitchcock AA, Lander CM, Eadie MJ. (2019a). Valproate-associated foetal malformations-Rates of occurrence, risks in attempted avoidance. Acta Neurol Scand. 2019 Jan;139(1):42-48.

Vajda FJE, Graham JE, Hitchcock AA, Lander CM, O'Brien TJ, Eadie MJ. (2019b). Antiepileptic drugs and foetal malformation: analysis of 20 years of data in a pregnancy register. Seizure. 2019 Feb;65:6-11.

Valančiūtė A, Mozuraitė R, Balnytė I, Didžiapetrienė J, Matusevičius P, Stakišaitis. (2015). Sodium valproate effect on the structure of rat glandule thymus: Gender-related differences. Exp Toxicol Pathol. 2015 Jul-Aug;67(7-8):399-406.

van Zoelen MA, de Graaf M, van Dijk MR, Bogte A, van Erpecum KJ, Rockmann H, Maarschalk-Ellerbroek LJ. (2012). Valproic acid-induced DRESS syndrome with acute liver failure. Neth J Med. 2012 Apr;70(3):155.

Vázquez M, Fagiolino P, Maldonado C, Olmos I, Ibarra M, Alvariza S, et al. (2014). Hyperammonemia associated with valproic acid concentrations. BioMed Research International 2014:217269.

Vasudev K, Keown P, Gibb I, McAllister-Williams RH. (2010). Hematological effects of valproate in psychiatric patients: what are the risk factors? J Clin Psychopharmacol 2010;30:282–5.

Vecchia BE, Bunge AL. (2003). Skin absorption databases and predictive equations. Dans : Guy R & Hadgraft J eds. Transdermal drug delivery, 2nd ed. New York, Marcel Dekker, pp 57–141 (Drugs and the Pharmaceutical Sciences Vol. 123).

Veiby G, Daltveit AK, Schjølberg S, Stoltenberg C, Øyen AS, Vollset SE, Engelsen BA, Gilhus NE. (2013a). Exposure to antiepileptic drugs in utero and child development: a prospective population-based study. Epilepsia 2013 Aug;54(8):1462-72.

Veiby G, Engelsen BA, Gilhus NE. (2013b). Early Child Development and Exposure to Antiepileptic Drugs Prenatally and Through Breastfeeding A Prospective Cohort Study on Children of Women With Epilepsy. JAMA Neurol. 2013;70(11):1367-1374.

Veiby G, Daltveit AK, Engelsen BA, Gilhus NE. (2014). Fetal growth restriction and birth defects with newer and older antiepileptic drugs during pregnancy. J Neurol. 2014 Mar; 261(3):579-88.

Veroniki AA, Rios P, Cogo E, Straus SE, Finkelstein Y, Kealey R, Reynen E, Soobiah C, Thavorn K, Hutton B, Hemmelgarn BR, Yazdi F, D'Souza J, MacDonald H, Tricco AC. (2017). Comparative safety of antiepileptic drugs for neurological development in children exposed during pregnancy and breast feeding: a systematic review and network meta-analysis. BMJ Open. 2017 Jul 20;7(7):e017248.

Verrotti A, Domizio S, Angelozzi B, Sabatino G, Morgese G, Chiarelli F. (1997). Changes in serum lipids and lipoproteins in epileptic children treated with anticonvulsants. J Paediatr Child Health. 1997 Jun;33(3):242-5.

Verrotti A, Basciani F, De Simone M, Trotta D, Morgese G, Chiarelli F. (2002). Insulin Resistance in Epileptic Girls Who Gain Weight After Therapy With Valproic Acid. J Child Neurol. 2002 Apr;17(4):265-8.

Verrotti A, la Torre R, Trotta D, Mohn A, Chiarelli F. (2009). Valproate-induced insulin resistance and obesity in children. Horm Res. 2009 ;71(3):125-31.

Verrotti A, Manco R, Agostinelli S, Coppola G, Chiarelli F. (2010). The metabolic syndrome in overweight epileptic patients treated with valproic acid. Epilepsia 2010;51(2):268-73.

Verrotti A, Loiacono G, Laus M, Coppola G, Chiarelli F, Tiboni GM. (2011). Hormonal and reproductive disturbances in epileptic male patients: emerging issues. Reprod Toxicol 2011;31:519–27.

Verrotti A, Mencaroni E, Cofini M, Castagnino M, Leo A, Russo E, Belcastro V. (2016). Valproic Acid Metabolism and its Consequences on Sexual Functions. Curr Drug Metab. 2016;17(6):573-81.

Vidal. (2018). Le dictionnaire.

Vinklerová I, Procházka M, Procházka V, Urbánek K. (2010). Incidence, severity, and etiology of drug-induced acute pancreatitis. Dig Dis Sci 2010;55:2977–81.

Vinten J, Adab N, Kini U, Gorry J, Gregg J, Baker GA, Liverpool and Manchester Neurodevelopment Study Group. (2005). Neuropsychological effects of exposure to anticonvulsant medication in utero. Neurology. 2005 Mar 22;64(6):949-54.

Viswanathan LG, Satishchandra P, Bhimani BC, Reddy JYC, Murthy BSR, Subbakrishna DK, Sinha S. (2016). Polycystic ovary syndrome in patients on antiepileptic drugs. Ann Indian Acad Neurol. 2016 Jul-Sep; 19(3): 339–343.

Vitins AP, Kienhuis AS, Speksnijder EN, Roodbergen M, Luijten M, van der Ven LT. (2014). Mechanisms of amiodarone and valproic acid induced liver steatosis in mouse in vivo act as a template for other hepatotoxicity models. Arch Toxicol. 2014 Aug;88(8):1573-88.

Vorhees CV. (1987a). Teratogenicity and developmental toxicity of valproic acid in rats. Teratology. 1987 Apr;35(2):195-202.

Vorhees CV. (1987b). Behavioral teratogenicity of valproic acid: selective effects on behavior after prenatal exposure to rats. Psychopharmacology (Berl). 1987b;92(2):173-9.

Wang C, Wang P, Yang LP, Pan J, Yang X, Ma HY (2017a). Association of CYP2C9, CYP2A6, ACSM2A, and CPT1A gene polymorphisms with adverse effects of valproic acid in Chinese patients with epilepsy. Epilepsy Res. 2017 May;132:64-69.

Wang HJ, Li Q, Tan G, Zhu LN, Chu SS, Liu L. (2018a). Safety evaluation of valproate on bone mineral density and bone metabolism in children with epilepsy. Chinese Journal of Contemporary Neurology and Neurosurgery 18(6):403-411. [article en chinois]

Wang P, Lin X-Q, Cai W-K, Xu G-L, Zhou M-D, Yang M, et al. (2018b). Effect of ugt2b7 genotypes on plasma concentration of valproic acid: A meta-analysis. European journal of clinical pharmacology 74:433-442.

Wang X, Wang H, Xu D, Zhu L, Liu L. (2019). Risk of valproic acid-related alopecia: A systematic review and metaanalysis. Seizure: European Journal of Epilepsy 69 (2019) 61–69.

Warner A, Privitera M, Bates D. (1998). Standards of laboratory practice: antiepileptic drug monitoring. National Academy of Clinical Biochemistry. Clin Chem. 1998 May;44(5):1085-95.

Watkins JR, Gough AW, McGuire EJ, Goldenthal E, de la Iglesia FA. (1992). Calcium valproate-induced uterine adenocarcinomas in Wistar rats. Toxicology. 1992;71(1-2):35-47.

Watt JA, King AR, Dickinson RG. (1991). Contrasting systemic stabilites of the acyl and phenolic glucuronides of diffunisal in the rat. Xenobiotica. 1991 Mar;21(3):403-15.

Wen D, Chen Z, Yang C, Liu H, Li H, Chen J, Dai Q, Zhong G, Qin J, Ni G, Huang M, Zhou L, Wang X. (2018). A rapid and simple HPLC–MS/MS method for the simultaneous quantification of valproic acid and its five metabolites in human plasma and application to study pharmacokinetic interaction in Chinese epilepsy patients. J Pharm Biomed Anal. 2018 Feb 5;149:448-456.

Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J, Hounsome J, McKay AJ, Tudur Smith C, Marson AG. (2016). Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Nov 7;11:CD010224.

Wide K, Winbladh B, Källén B. (2004). Major malformations in infants exposed to antiepileptic drugs in utero, with emphasis on carbamazepine and valproic acid: a nation-wide, population-based register study. Acta Paediatr. 2004; 93: 174-176.

Wilffert B, Altena J, Tijink L, van Gelder MMHJ, de Jong-van den Berg LTW. (2011). Pharmacogenetics of druginduced birth defects: what is known so far? Pharmacogenomics. 2011; 12:547–58.

Williams LHP, Reynolds RP, Emery JL. (1983). Pancreatitis during sodium valproate treatment. Arch Dis Child 1983;58:543–5.

Williams AM, Worrall S, de Jersey J, Dickinson RG. (1992). Studies on the reactivity of acylglucuronides – III. Glucuronide-derived adducts of valproic acid and plasma protein and anti-adduct antibodies in humans. Biochem Pharmacol 1992; 43: 745–755.

Williams JH, Jayaraman B, Swoboda KJ, Barrett JS. (2012). Population pharmacokinetics of valproic acid in pediatric patients with epilepsy: Considerations for dosing spinal muscular atrophy patients. Journal of clinical pharmacology 52:1676-1688.

Wilschut A, ten Berge WF, Robinson PJ, McKone TE. (1995). Estimating skin permeation. The validation of five mathematical skin permeation models. Chemosphere 1995 April; 30(7):1275-1296.

Winter M. (2010). Basic clinical pharmacokinetics. Philadelphia.

Wolters JEJ, van Breda SGJ, Caiment F, Claessen SM, de Kok TMCM, Kleinjans JCS. (2017). Nuclear and Mitochondrial DNA Methylation Patterns Induced by Valproic Acid in Human Hepatocytes. Chem Res Toxicol. 2017 Oct 16;30(10):1847-54.

Wood AG, Nadebaum C, Anderson V, Reutens D, Barton S, O'Brien TJ, Vajda F. (2015). Prospective assessment of autism traits in children exposed to antiepileptic drugs during pregnancy. Epilepsia. 2015 Jul;56(7):1047-55.

Wu S, Legido A, De Luca F. (2004). Effects of valproic acid on longitudinal bone growth. J Child Neurol. 2004 Jan;19(1):26-30.

Wu C-Y, Lu C-Y. (2014). Derivatization oriented strategy for enhanced detection of valproic acid and its metabolites in human plasma and detection of valproic acid induced reactive oxygen species associated protein modifications by mass spectrometry. Journal of Chromatography A 1374:14-22.

Wu G, Nan C, Rollo JC, Huang X, Tian J. (2010). Sodium valproate-induced congenital cardiac abnormalities in mice are associated with the inhibition of histone deacetylase. J Biomed Sci. 2010 Mar 10;17:16.

Wu XT, Hong PW, Suolang DJ, Zhou D., Stefan H. (2017). Drug-induced hypersensitivity syndrome caused by valproic acid as a monotherapy for epilepsy: First case report in Asian population.

Wyszynski DF, Nambisan M, Surve T, Alsdorf RM, Smith CR, Holmes LB. (2005). Antiepileptic Drug Pregnancy Registry. Increased rate of major malformations in offspring exposed to valproate during pregnancy. Neurology. 2005 Mar 22;64(6):961-5.

Xiaotian X, Hengzhong Z, Yao X, Zhipan Z, Daoliang X, Yumei W. (2013). Effects of antiepileptic drugs on reproductive endocrine function, sexual function and sperm parameters in Chinese Han men with epilepsy. J Clin Neurosci. 2013 Nov;20(11):1492-7.

Xu Z, Jing X, Li G, Sun J, Guo H, Hu Y, Sun F, Wen X, Chen F, Wang T, Lu XP. (2019). Valproate decreases vitamin D levels in pediatric patients with epilepsy. Seizure. 2019 Oct;71:60-65.

Yagi M, Nakamura T, Okizuka Y, Oyazato Y, Kawasaki Y, Tsuneishi S, Sakaeda T, Matsuo M, Okumura K, Okamura N. (2010). Effect of CPS14217C>A genotype on valproic-acid-induced hyperammonemia. Pediatr Int. 2010 Oct;52(5):744-8.

Yamak WR, Hmaimess G, Makke Y, Sabbagh S, Arabi M, Beydoun A, Nasreddine W. (2015). Valproate-induced enuresis: A prospective study. Dev Med Child Neurol. 2015 Aug;57(8):737-41.

Yamazaki S, Watanabe T, Sato S, Yoshikawa H. (2016). Outcome of renal proximal tubular dysfunction with Fanconi syndrome caused by sodium valproate. Pediatr Int. 2016 Oct;58(10):1023-1026.

Yang F, Yuan W, Liang H, Song X, Yu Y, Gelaye B, Miao M, Li J. (2019). Preconceptional paternal antiepileptic drugs use and risk of congenital anomalies in offspring: a nationwide cohort study. Eur J Epidemiol. 2019 Jul;34(7):651-660.

Yasuda S, Liang MH, Marinova Z, Yahyavi A, Chuang DM. (2009). The mood stabilizers lithium and valproate selectively activate the promoter IV of brain-derived neurotrophic factor in neurons. Molecular Psychiatry volume 14, pages51–59(2009)

Yeap LL, Lim KS, Lo YL, Bakar MZA, Tan CT. (2014). Valproate-induced Reversible Sensorineural Hearing Loss: A Case Report With Serial Audiometry and Pharmacokinetic Modelling During a Valproate Rechallenge. Epileptic Disord. 2014 Sep;16(3):375-9.

Yılmaz U, Yılmaz TS, Akıncı G, Korkmaz HA, Tekgül H. (2014). The effect of antiepileptic drugs on thyroid function in children. Seizure 2014;23(1): 29-35

Yoshida H, Hirozane K, Kimoto H, Hayashi T, Akiyama T, Katayama H, Watanabe M, Yoshitomi H, Kamiya A. (1999). Valproic acid elimination rate and urinary excretion of its glucuronide conjugate in patients with epilepsy. Biol Pharm Bull. 1999 Jul;22(7):716-20.

Yukawa E. (1995). A feasibility study of the multiple-peak approach for pharmacokinetic screening: Population-based investigation of valproic acid relative clearance using routine clinical pharmacokinetic data. The Journal of pharmacy and pharmacology 47:1048-1052.

Yukawa E, Honda T, Ohdo S, Higuchi S, Aoyama T. (1997a). Detection of carbamazepine-induced changes in valproic acid relative clearance in man by simple pharmacokinetic screening. The Journal of pharmacy and pharmacology 49:751-756.

Yukawa E, To H, Ohdo S, Higuchi S, Aoyama T. (1997b). Population-based investigation of valproic acid relative clearance using nonlinear mixed effects modeling: Influence of drug-drug interaction and patient characteristics. Journal of clinical pharmacology 37:1160-1167.

Yun SJ, Lee JB, Kim EJ, Quan G, Kim SJ, Won YH, Lee SC. (2006). Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms induced by valproate and carbamazepine: formation of circulating auto-antibody against 190-kDa antigen. Acta Derm Venereol 2006;86:241–4.

Zaccara G, Messori A, Moroni F. (1988). Clinical pharmacokinetics of valproic acid--1988. Clin Pharmacokinet. 1988 Dec;15(6):367-89.

Zaccara G, Perucca E. (2014). Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs. Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape 16:409-431.

Zamponi GW, Striessnig J, Koschak A, Dolphin AC. (2015). The Physiology, Pathology, and Pharmacology of Voltage-Gated Calcium Channels and Their Future Therapeutic Potential. Pharmacol Rev. 2015 Oct;67(4):821-70.

Zhang JF, Zhang ZQ, Dong WC, Jiang Y. (2014). A new derivatization method to enhance sensitivity for the determination of low levels of valproic acid in human plasma. Journal of chromatographic science 52:1173-1180

Zhang L, Li H, Li S, Zou X. (2016). Reproductive and metabolic abnormalities in women taking valproate for bipolar disorder: a meta-analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016 Jul;202:26-31.

Zhao, M., Zhang, T., Li, G., Qiu, F., Sun, Y. and Zhao, L. (2017). Associations of CYP2C9 and CYP2A6 Polymorphisms with the Concentrations of Valproate and its Hepatotoxin Metabolites and Valproate-Induced Hepatotoxicity. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2017 Aug;121(2):138-143.

Zhao S, Wang X, Wang Y, Xu J, Zhu G, Zhao C, Teng W. (2018). Effects of valproate on reproductive endocrine function in male patients with epilepsy: A systematic review and meta-analysis. Epilepsy Behav. 2018 Aug;85:120-128.

Zhao M, Zhang T, Li G, Qiu F, Sun Y, Zhao L. (2017). Simultaneous determination of valproic acid and its major metabolites by uhplc-ms/ms in chinese patients: Application to therapeutic drug monitoring. Journal of chromatographic science 55:436-444.

Ziyatdinova S, Viswanathan J, Hiltunen M, Tanila H, Pitkänen A. (2015). Reduction of epileptiform activity by valproic acid in a mouse model of Alzheimer's disease is not long-lasting after treatment discontinuation. Epilepsy Res. 2015 May;112:43-55.

Zuo S, Fries BE, Szafara K, Regal R. (2015). Valproic Acid as a Potentiator of Metabolic Syndrome in Institutionalized Residents on Concomitant Antipsychotics: Fat Chance, or Slim to None? P T. 2015 Feb;40(2):126-32.

ANNEXES

Annexe 1 : Lettres de saisine

2018 -SA- 0 2 1 4

COURRIER ARRIVE
28 SEP. 2018
DIRECTION GENERALE

MINISTERE DE LA TRANSITION ECOLOGIQUE ET SOLIDAIRE
MINISTERE DES SOLIDARITES ET DE LA SANTE

DIRECTION GENERALE DE LA PREVENTION DES RISQUES
Service des risques technologiques
Sous-direction des risques chroniques et du pilotage

DIRECTION GENERALE DE LA SANTE
Sous-direction de la prévention des risques liés à l'environnement et à l'alimentation

Paris, le 18 SEP. 2018

Le Directeur général de la prévention des risques
Le Directeur général de la santé

à

Monsieur le Directeur général de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses)
14 Rue Pierre et Marie Curie
94701 Maisons-Alfort Cedex

OBJET : Saisine relative à l'élaboration des valeurs toxicologiques de référence (VTR) par inhalation pour le valproate de sodium

La DGS et la DGPR ont été informées de rejets de valproate de sodium (CAS N°1069-66-5), principe actif utilisé dans la fabrication de la Dépakine, sur le site de production de SANOFI Chimie de Mourenx localisé dans le bassin industriel de Lacq (64).

SANOFI Chimie a réalisé en 2017, à la demande de la DREAL de Nouvelle-Aquitaine, une évaluation de l'impact sur la santé et l'environnement des rejets. Cette évaluation des risques conclut que « les risques sanitaires liés aux rejets actuels et passés de valproate de sodium sont inférieurs aux valeurs de référence ». En l'absence de VTR pour le valproate de sodium, le bureau d'études mandaté par Sanofi pour réaliser l'ERS a élaboré une VTR « à seuil » en retenant comme effet critique l'effet tératogène.

La DGS et de la DGPR vous ont conjointement saisi le 29 juin 2018 afin que soit réalisée en urgence une analyse critique de cette VTR. L'Agence a rendu son avis le 12 juillet 2018 dans lequel elle conclut qu'au vu des données disponibles auxquelles les experts ont pu avoir accès dans les délais impartis, le choix d'une VTR à seuil n'était pas remis en cause, mais que l'Anses ne retenait pas la VTR choisie par Sanofi pour l'ERS.

Dans la note d'information N°DGS/EA1/DGPR/2014/307 du 31 octobre 2014 relative aux modalités de sélection des substances chimiques et de choix des valeurs toxicologiques de référence pour mener les évaluations des risques sanitaires dans le cadre des études d'impact et de la gestion des sites et sols pollués, l'Anses est désignée comme agence d'expertise pour le choix et la construction des VTR.

Aussi, au regard des enjeux sanitaires associés à la production de Dépakine sur ce site, nous vous demandons de bien vouloir procéder à l'élaboration d'une VTR chronique par inhalation pour le valproate de sodium. Pour ce faire, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) vous apportera son concours en vous fournissant les données évaluées dans le cadre de l'arbitrage européen sur les risques liés à l'exposition au valproate au cours de la grossesse.

Nous vous remercions de bien vouloir nous transmettre, dans les meilleurs délais, votre proposition de contrat d'expertise comprenant notamment les modalités de traitement et de restitution des travaux, dont les résultats sont attendus dans les 9 mois à compter de la réception de la présente saisine.

Le Directeur général
de la prévention des risques

Le Directeur général
de la santé

Professeur Jérôme SALOMON

Copie :
M. le Directeur général de l'ANSM

Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

MINISTERE DES SOLIDARITES ET DE LA SANTE Direction générale de la santé	MINISTERE DE LA TRANSITION ECOLOGIQUE ET SOLIDAIRE Direction générale de la prévention des risques	MINISTERE DU TRAVAIL Direction générale du travail

Paris, le 04 MARS 2019

Le Directeur général de la santé

Le Directeur général de la prévention des risques

Le Directeur général du travail

à

Monsieur le Directeur général de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES)

Objet : **Analyse critique d'une valeur de référence biologique du valproate de sodium.**

A la suite de l'identification de valproate de sodium dans les rejets de l'usine Sanofi Chimie de Mourenx située dans le bassin industriel de Lacq (64), une campagne de mesures de la concentration d'acide valproïque dans le sang des employés de l'usine a été organisée par l'entreprise du 27 novembre à la mi-décembre 2018 en lien avec le service de santé au travail de l'entreprise. Les résultats de ces mesures étaient attendus pour janvier 2019. Le groupe d'alerte en santé travail (GAST) de Nouvelle-Aquitaine est associé au suivi de cette campagne.

Pour cette campagne de mesures, l'entreprise Sanofi se réfère à une valeur biologique repère dans le sang de 5 $mg.L^{-1}$. Celle-ci s'appuie sur la limite inférieure de la concentration thérapeutique du valproate de sodium (à savoir 50 $mg.L^{-1}$) et intègre également l'application de facteurs d'incertitude de :

- 3 pour l'utilisation d'une concentration thérapeutique au lieu d'une concentration maximale sans effet décelable ;
- 3 pour la gravité des effets possibles à dose thérapeutique en considérant que ceux-ci sont de gravité intermédiaire.

La Direction générale du travail (DGT), la Direction générale de la santé (DGS) et la Direction générale de la prévention des risques (DGPR) saisissent votre agence afin de disposer d'une analyse critique sur la valeur biologique utilisée comme repère par l'entreprise Sanofi Chimie pour évaluer l'imprégnation de ses travailleurs par le valproate de sodium.

Cette analyse est à conduire d'ici le 15 mars 2019.

Dans un second temps, il est demandé à l'ANSES de définir des valeurs de référence qui seront utilisées pour la surveillance des expositions professionnelles au valproate de sodium en tenant compte notamment des effets tératogènes déjà documentés et des effets suspectés pour la fertilité.

Ces travaux seront conduits en articulation avec ceux relatifs à la saisine 2018-SA0214 de la DGPR et la DGS relative à l'élaboration d'une valeur toxicologique de référence (VTR) chronique par inhalation pour le valproate de sodium, principe actif utilisé dans la fabrication de la dépakine, dont les résultats sont attendus pour le mois de juin 2019.

Un avenant au contrat d'expertise pourra être établi afin d'élargir le périmètre de la saisine 2018-SA0214 à la construction de valeurs interprétables en milieu professionnel. Néanmoins, le calendrier de restitution du volet relatif à l'élaboration d'une VTR chronique par inhalation pour le valproate de sodium ne devra pas être impacté.

Le Directeur général de la santé	Le Directeur général de la prévention des risques	Le Directeur général du travail
Jérôme Salomon	Cédric Bourillet	Yves Struillou

Annexe 2 : Recherche bibliographique

PICOS

Thématique	Mots-clés issus de thésaurus
Population* (ou sujets étudiés)	Population Générale (résidents autour du site de production)
Intervention* ciblée (peut désigner une technologie, un médicament, un mode d'intervention ou un programme) / Exposition	Principe actif d'un médicament antiépileptique Dépakine® et autres spécialités Inhalation
Comparateur*	Population exposée versus population non exposée incluant des hommes, des femmes, des femmes enceintes, des foetus exposés in utero et des enfants exposés via le lait maternel
Outcome* (résultat d'intérêt événement mesuré, critère de jugement. Ex : mortalité; effets sur la santé, effets psychosociaux, perceptions, résultats économiques)	Tous les effets observés sur la santé de la population, en particulier effets sur la fertilité, effets teratogènes et effets sur le neurodéveloppment

1- Recherche bibliographique pour les chapitres 3 à 5

Date de la fin de la recherche bibliographique : décembre 2019

Mots-clés

Sodium valproate, valproic acid, toxicology, reproduction, neurodevelopment, teratogenicity, fertility, women, pregnancy, fetus, chronic, inhalation, oral, epidemiology, pharmacovigilance, benchmark dose, Depakine®, Depamide®, Depakote®, Depakine Chrono®, Micropakine®

La requête sur la base de données SCOPUS a été réalisée en deux temps

1- **Dans un premier temps, la requête a été réalisée avec pour date de fin de recherche bibliographique novembre 2018 avec les mots clés suivants :**

GENERAL

(TITLE-ABS-KEY (**valproate**) OR TITLE-ABS-KEY (**depakine**) OR TITLE-ABS-KEY (**depamine**) OR TITLE-ABS-KEY (**depakote**) OR TITLE-ABS-KEY (**micropakine**))

16885 articles

(TITLE-ABS-KEY (**valproate**) OR TITLE-ABS-KEY (**depakine**) OR TITLE-ABS-KEY (**depamine**) OR TITLE-ABS-KEY (**depakote**) OR TITLE-ABS-KEY (**microdepakine**) AND TITLE-ABS-KEY (**valproic**))

12566 articles

Creation de groupes

Group 1: biochimie, genetics et bio moleculaire

(TITLE-ABS-KEY (**valproate**) OR TITLE-ABS-KEY (**depakine**) OR TITLE-ABS-KEY (**depamine**) OR TITLE-ABS-KEY (**depakote**) OR TITLE-ABS-KEY (**microdepakine**) AND TITLE-ABS-KEY (**valproic**)) AND (LIMIT-TO (SUBJAREA , **"BIOC"**))

1394 articles

Groupe 2 : Pharmacology, toxicology et pharmaceutics

(TITLE-ABS-KEY (**valproate**) OR TITLE-ABS-KEY (**depakine**) OR TITLE-ABS-KEY (**depamine**) OR TITLE-ABS-KEY (**depakote**) OR TITLE-ABS-KEY (**microdepakine**) AND TITLE-ABS-KEY (**valproic**)) AND (LIMIT-TO (SUBJAREA , **"PHAR"**))

2650 articles (en 2 fois 2000+650)

Groupe 3 : Neurosciences

(TITLE-ABS-KEY (**valproate**) OR TITLE-ABS-KEY (**depakine**) OR TITLE-ABS-KEY (**depamine**) OR TITLE-ABS-KEY (**depakote**) OR TITLE-ABS-KEY (**microdepakine**) AND TITLE-ABS-KEY (**valproic**)) AND (LIMIT-TO (SUBJAREA , **"NEUR"**))

3606 articles (en 2 fois 3000+1606)

Groupe 4 : chemistry

(TITLE-ABS-KEY (**valproate**) OR TITLE-ABS-KEY (**depakine**) OR TITLE-ABS-KEY (**depamine**) OR TITLE-ABS-KEY (**depakote**) OR TITLE-ABS-KEY (**microdepakine**) AND TITLE-ABS-KEY (**valproic**)) AND (LIMIT-TO (SUBJAREA , **"CHEM"**))

162 articles

Groupe 5 : nursery

(TITLE-ABS-KEY (**valproate**) OR TITLE-ABS-KEY (**depakine**) OR TITLE-ABS-KEY (**depamine**) OR TITLE-ABS-KEY (**depakote**) OR TITLE-ABS-KEY (**microdepakine**) AND TITLE-ABS-KEY (**valproic**)) AND (LIMIT-TO (SUBJAREA , **"NURS"**))

125 articles

Groupe 6 : Environmental sciences

TITLE-ABS-KEY (**valproate**) OR TITLE-ABS-KEY (**depakine**) OR TITLE-ABS-KEY (**depamine**) OR TITLE-ABS-KEY (**depakote**) OR TITLE-ABS-KEY (**microdepakine**) AND TITLE-ABS-KEY (**valproic**)) AND (LIMIT-TO (SUBJAREA , **"ENVI"**))

119 articles

Propres au valproate

Groupe 7 : epidemiology

((TITLE-ABS-KEY (**valproate**) OR TITLE-ABS-KEY (**depakine**) OR TITLE-ABS-KEY (**depamine**) OR TITLE-ABS-KEY (**depakote**) OR TITLE-ABS-KEY (**microdepakine**))) AND (**epidemiology**)

2399 articles (2000 + 397)

Groupe 8 : toxicology

((TITLE-ABS-KEY (**valproate**) OR TITLE-ABS-KEY (**depakine**) OR TITLE-ABS-KEY (**depamine**) OR TITLE-ABS-KEY (**depakote**) OR TITLE-ABS-KEY (**microdepakine**))) AND (**toxicology**)

2118 articles (2000+118)

Groupe 9 : reproduction

((TITLE-ABS-KEY (**valproate**) OR TITLE-ABS-KEY (**depakine**) OR TITLE-ABS-KEY (**depamine**) OR TITLE-ABS-KEY (**depakote**) OR TITLE-ABS-KEY (**microdepakine**))) AND (**reproduction**)

329 articles

Groupe 10 : fertility

((TITLE-ABS-KEY (**valproate**) OR TITLE-ABS-KEY (**depakine**) OR TITLE-ABS-KEY (**depamine**) OR TITLE-ABS-KEY (**depakote**) OR TITLE-ABS-KEY (**microdepakine**))) AND (**fertility**)

239 articles

Groupe 11 : NEURODEV

(TITLE-ABS-KEY (**valproate**) OR TITLE-ABS-KEY (**depakine**) OR TITLE-ABS-KEY (**depamine**) OR TITLE-ABS-KEY (**depakote**) OR TITLE-ABS-KEY (**microdepakine**))) AND (**neurodevelopment**)

223 articles

Groupe 12 : TERATOGENICITY

((TITLE-ABS-KEY (**valproate**) OR TITLE-ABS-KEY (**depakine**) OR TITLE-ABS-KEY (**depamine**) OR TITLE-ABS-KEY (**depakote**) OR TITLE-ABS-KEY (**microdepakine**))) AND (**teratogenicity**)

927 articles

GROUPE 13: WOMEN

((TITLE-ABS-KEY (**valproate**) OR TITLE-ABS-KEY (**depakine**) OR TITLE-ABS-KEY (**depamine**) OR TITLE-ABS-KEY (**depakote**) OR TITLE-ABS-KEY (**microdepakine**))) AND (**women**)

2864 articles

GROUPE 14: PREGNANCY

((TITLE-ABS-KEY (**valproate**) OR TITLE-ABS-KEY (**depakine**) OR TITLE-ABS-KEY (**depamine**) OR TITLE-ABS-KEY (**depakote**) OR TITLE-ABS-KEY (**microdepakine**))) AND (**pregnancy**)

1663 articles

GROUPE 15: FETUS

((TITLE-ABS-KEY (**valproate**) OR TITLE-ABS-KEY (**depakine**) OR TITLE-ABS-KEY (**depamine**) OR TITLE-ABS-KEY (**depakote**) OR TITLE-ABS-KEY (**microdepakine**))) AND (**fetus**)

609 articles

GROUPE 16: FETUS AND *In utero*

((TITLE-ABS-KEY (**valproate**) OR TITLE-ABS-KEY (**depakine**) OR TITLE-ABS-KEY (**depamine**) OR TITLE-ABS-KEY (**depakote**) OR TITLE-ABS-KEY (**microdepakine**))) AND (**fetus**)

308 articles

GROUPE 17 : CHILD AND LACTATION

TITLE-ABS-KEY (**valproate**) OR TITLE-ABS-KEY (**depakine**) OR TITLE-ABS-KEY (**depamine**) OR TITLE-ABS-KEY (**depakote**) OR TITLE-ABS-KEY (**microdepakine**))) AND ((**child**)) AND (**lactation**)

237 articles

GROUPE 18 : MEN and FERTILITY

((TITLE-ABS-KEY (**valproate**) OR TITLE-ABS-KEY (**depakine**) OR TITLE-ABS-KEY (**depamine**) OR TITLE-ABS-KEY (**depakote**) OR TITLE-ABS-KEY (**microdepakine**))) AND ((**men**)) AND (**fertility**)

103 articles

GROUPE 19 : MEN or MAN

((TITLE-ABS-KEY (**valproate**) OR TITLE-ABS-KEY (**depakine**) OR TITLE-ABS-KEY (**depamine**) OR TITLE-ABS-KEY (**depakote**) OR TITLE-ABS-KEY (**microdepakine**))) AND ((**men**)) AND (**fertility**)

575 articles

GROUPE 20: CHRONIC an ORAL

((TITLE-ABS-KEY (**valproate**) OR TITLE-ABS-KEY (**depakine**) OR TITLE-ABS-KEY (**depamine**) OR TITLE-ABS-KEY (**depakote**) OR TITLE-ABS-KEY (**microdepakine**))) AND ((**chronic**)) AND (**oral**)

1258 articles

GROUPE 21 : INHALATION

((TITLE-ABS-KEY (**valproate**) OR TITLE-ABS-KEY (**depakine**) OR TITLE-ABS-KEY (**depamine**) OR TITLE-ABS-KEY (**depakote**) OR TITLE-ABS-KEY (**microdepakine**))) AND (**inhalation**)

79 articles

GROUPE 22 : INHALATION and Chronic

((TITLE-ABS-KEY (**valproate**) OR TITLE-ABS-KEY (**depakine**) OR TITLE-ABS-KEY (**depamine**) OR TITLE-ABS-KEY (**depakote**) OR TITLE-ABS-KEY (**microdepakine**))) AND (**inhalation**) AND (chronic)

52 articles

GROUPE 23 : Pharmacovigilance

((TITLE-ABS-KEY (**valproate**) OR TITLE-ABS-KEY (**depakine**) OR TITLE-ABS-KEY (**depamine**) OR TITLE-ABS-KEY (**depakote**) OR TITLE-ABS-KEY (**microdepakine**))) AND (**pharmacovigilance**)

138 articles

GROUPE 24 : benchmark dose ou BMD

Rien

10839 publications identifiées et 2291 publications ont été sélectionnées sur titre et abstract.

2- Complété par une recherche en octobre 2019

Dans un deuxième temps de mise à jour de la bibliographie, pour une meilleure spécificité de la recherche, seuls les mots clés suivants ont été retenus :

((TITLE-ABS-KEY (**valproate**) OR TITLE-ABS-KEY (**valproic acid**)

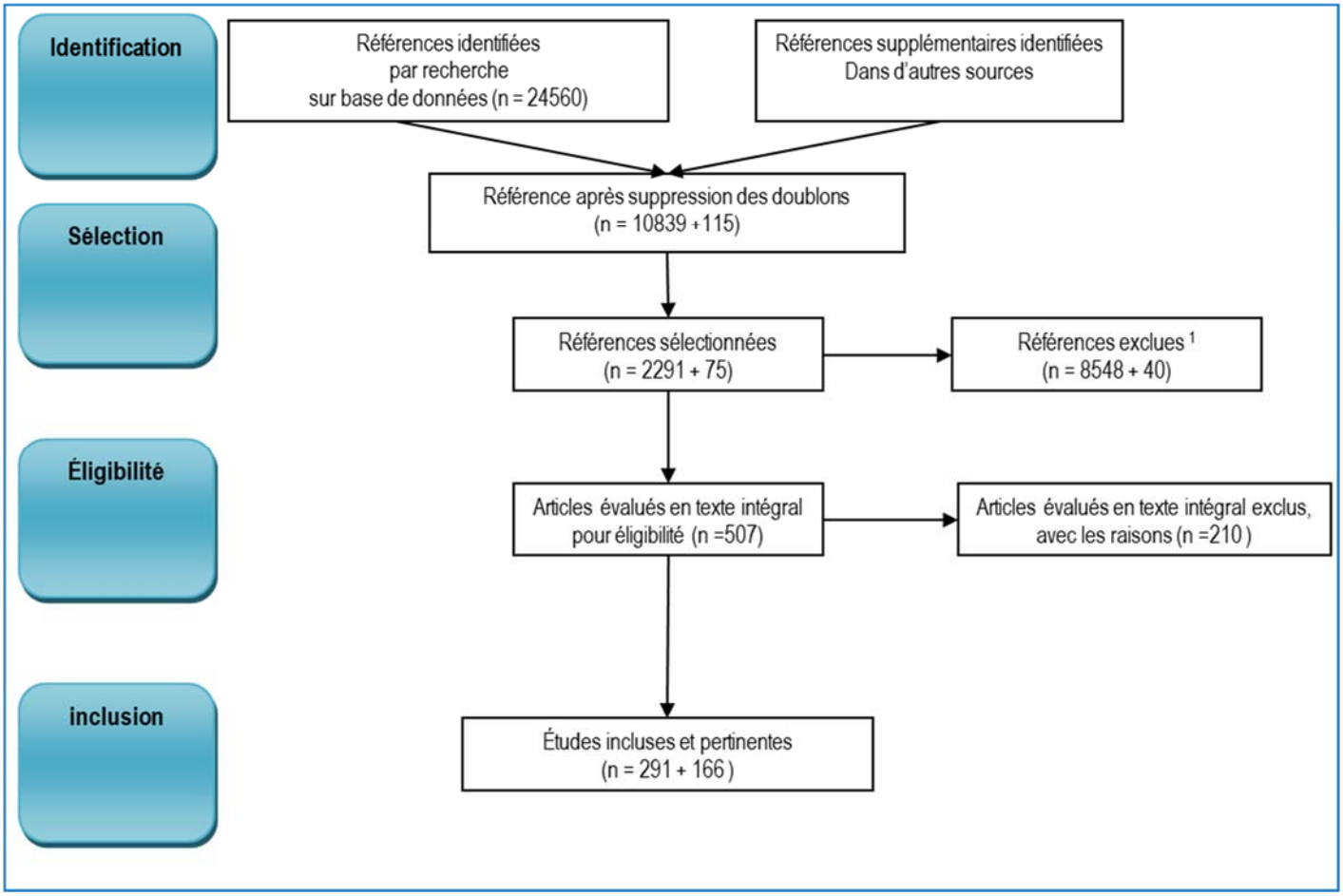
AND TITLE-ABS-KEY (**Teratogenicity**) AND LIMIT to (2019)

AND TITLE-ABS-KEY (**Toxicology**) AND LIMIT to (2019)

AND TITLE-ABS-KEY (**Neurodevelopment**) AND LIMIT to (2019)

AND TITLE-ABS-KEY (**Fertility**) AND LIMIT to (2019)
AND TITLE-ABS-KEY (**Chronic**) AND LIMIT to (2019)
AND TITLE-ABS-KEY (**Inhalation**) AND LIMIT to (2019)
AND TITLE-ABS-KEY (**Epidemiology**) AND LIMIT to (2019)
AND TITLE-ABS-KEY (**Benchmark dose**) AND LIMIT to (2015 - 2019)
AND TITLE-ABS-KEY (**Pharmacokinetic**) AND LIMIT to (2018 - 2019)

115 publications identifiées et 75 publications ont été sélectionnées sur titre et abstract.



[1] Définition des critères d'exclusion (Hors sujets, comparaison d'efficacité traitements, interactions médicamenteuses, prescriptions, coût socio économique, …). Inclusion des articles 1970 à 2019

Figure 6 : Diagramme PRISMA

2- Recherche bibliographique pour le chapitre 6

Date de la fin de la recherche bibliographique : avril 2020

Différentes requêtes ont été construites afin de : 1) rechercher les IBE potentiels du valproate ; 2) explorer la relation entre les doses d'exposition au valproate et les concentrations d'IBE potentiels ; 3) explorer la relation entre les concentrations d'IBE potentiels et la survenue d'effets sur la santé.

Requête sur Scopus afin d'identifier les IBE potentiels du valproate :

(TITLE-ABS-KEY (**sodium** AND **valproate**) OR TITLE-ABS-KEY (**depakine**) OR TITLE-ABS-KEY (**valproic** AND **acid**) OR TITLE-ABS-KEY (**depamine**) OR TITLE-ABS-KEY (**depakote**) OR TITLE-ABS-KEY (**micropakine**) OR CASNUMBER (**1069-66-5**) AND (TITLE-ABS-KEY (***marker**) OR TITLE-ABS-KEY (**metabolit***) OR TITLE-ABS-KEY (***monitoring**)) AND LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , **"Human"**) OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , **"Humans"**).

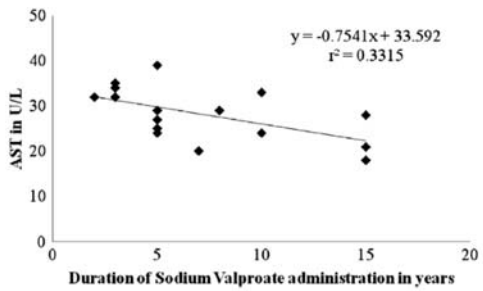
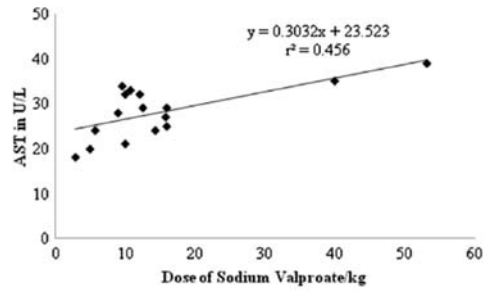
Requête sur Scopus afin d'explorer la relation entre concentrations d'IBE potentiels du valproate et doses d'exposition :

(TITLE-ABS-KEY (**sodium** AND **valproate**) OR TITLE-ABS-KEY (**depakine**) OR TITLE-ABS-KEY (**valproic** AND **acid**) OR TITLE-ABS-KEY (**depamine**) OR TITLE-ABS-KEY (**depakote**) OR TITLE-ABS-KEY (**micropakine**) OR CASNUMBER (**1069-66-5**) AND (TITLE-ABS-KEY (***marker**) OR TITLE-ABS-KEY (**metabolit***) OR TITLE-ABS-KEY (***monitoring**)) AND LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , **"Human"**) OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , **"Humans"**) AND (TITLE-ABS-KEY (*relation) AND ((exposure) OR (dose))).

Requête sur Scopus afin d'explorer la relation entre concentrations d'IBE potentiels du valproate et effets sur la santé :

(TITLE-ABS-KEY (**sodium** AND **valproate**) OR TITLE-ABS-KEY (**depakine**) OR TITLE-ABS-KEY (**valproic** AND **acid**) OR TITLE-ABS-KEY (**depamine**) OR TITLE-ABS-KEY (**depakote**) OR TITLE-ABS-KEY (**micropakine**) OR CASNUMBER (**1069-66-5**) AND (TITLE-ABS-KEY (***marker**) OR TITLE-ABS-KEY (**metabolit***) OR TITLE-ABS-KEY (***monitoring**)) AND LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , **"Human"**) OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , **"Humans"**) AND (TITLE-ABS-KEY (***toxicity**) OR (**health** and **effect**)).

Annexe 3 : Synthèse des études épidémiologiques mettant en évidence une relation dose-réponse entre l'exposition au valproate en monothérapie et les effets hépatiques

Référence	Type d'études Pays	Population	Exposition	Résultats
Hussein *et al*. (2013)	Etude transversale observationnelle Egypte	49 patients admis dans le service de neurologie de l'hôpital Universitaire de Beni-Suef Patients traités depuis au moins 6 mois	<u>Dose</u>: - 200 à 800 mg de valproate chez 16 patients (8♂/8♀, âge moyen 15 ans) (groupe 2) - 200 à 1200 mg de carbamazépine chez 16 patients traités (11♂/7♀, âge moyen 18 ans) (groupe 1) - 200 à 400 mg de phénytoïne chez 17 patients (10♂/7♀ ; âge moyen 32 ans)	<u>Enzymes hépatiques après traitement > 6 mois :</u> Corrélation significative positive entre dose de valproate et ASAT, significative et négative entre la durée du traitement et ASAT (p = 0,027). Pente de la courbe valproate /ASAT ~ 0,3 U/L par mg/kg. Toutes valeurs de ASAT normales dans le groupe traité valproate. Patients traités au valproate avec PAL plus fréquemment anormales (>115 U/L) que pour les autres traitements. Différence significative entre groupes mais pas de relation dose/effet  Fig. 2 – Correlation between the duration of sodium valproate administration in years and AST in group II.  Fig. 4 – Correlation between AST and dose/kg of sodium valproate in group II.

Annexe 4 : Synthèse des rapports de cas mettant en évidence les troubles psychiques et l'exposition au valproate en monothérapie

Référence	Population	Exposition	Résultats
Gareri *et al.* (2009)	Femme de 75 ans atteinte de la maladie d'Alzheimer	500 mg/j de valproate, 1ère semaine puis 2 fois par jour par voie orale suite à l'arrêt de promazine	Délire hyperactif (insomnie, agitation, confusion sévère, illusions, hallucinations visuelles avec sédation en alternance)
Huang *et al*. (2010)	Patient 1 : femme de 53 ans atteinte de troubles bipolaires Patient 2 : homme de 63 ans atteint de troubles bipolaires	500 mg/j de valproate, et sertraline 500 mg/j par voie orale puis arrêt de sertraline et 10 jours après valproate à 1 000 mg/j et de quétiapine 100 mg/j valproate 1000 mg/j et quétiapine 500 mg/j par voie orale puis quetiapine titrée à 300 mg/j sur 3 semaines	Cas 1 : Délire : Confusion, désorientation avec hallucinations visuelles et agitations Cas 2 : Délire : confusion, hallucinations visuelles et auditives
Sleegers *et al.* (2010)	Femme de 70 ans bien cultivée présentant un Lupus erythémateux systémique Evaluation des fonctions cognitives à l'aide d'un test mental de screening hollandais	Exposition au valproate en monothérapie (500 mg/j , 2 fois par jour)	Démence progressive rapide avec maladie de Parkinson induit par le valproate. Perte d'intérêt, bradyphrénie, apraxie, aphasie, agnosie, désorientation et perte de mémoire. Score CST de 15/20, perturbation modérée des fonctions cognitives. Taux plasmatique en valproate bas et pas associé avec une encéphalopathie hyperammoniémique.
Evans *et al.* (2011)	Femme de 65 ans présentant des troubles épileptiques Evaluation des fonctions cognitives	Exposition prolongée orale au valproate depuis l'âge de 50 ans, 1000 mg/j	Démence réversible et troubles de la marche. Troubles cognitifs (pertes dans les capacités de mémorisation, pertes des fonctions de perception visuelle et lenteur dans le traitement des informations mentales sans toucher les capacités dans le langage. Démarche lente avec rotation bilatérale du pied vers l'extérieur nécessitant l'utilisation d'un déambulateur.
Penot *et al*. (2010)	Homme de 75 ans	Exposition orale à la Depakine chrono® 500 mg (1000 mg/j)	Syndrome démentiel et extrapyramidal iatrogène (effet secondaire rare de l'association acide valproïque-aspirine)

			Syndrome extrapyramidal asymétrique à prédomninance akinétohypertonique associé à une altération franche et rapide des fonctions supérieures et des troubles de l'équilibre à type de rétropulsions évoquant un syndrome cérébelleux statique. Fonctions motrices et supérieures du patient améliorées à la diminution de la posologie en valproate (750 mg/j)
Muraleedharan *et al.* (2015)	Cas 1 : homme de 46 ans avec troubles bipolaires Cas 2 : homme de 53 ans avec troubles bipolaires Cas 3 : femme de 36 ans avec troubles bipolaires	Exposition orale au valproate 500 mg 2 fois par jour avec le Lorazépam 2 mg une fois par jour Exposition orale au valproate 500 mg 2 fois par jour en association avec Olanzapine 10 mg 2 fois par jour + Lorazepame 2 mg la nuit Exposition orale au valproate 200 mg 3 fois par jour avec lithium 600 mg 3 fois par jour et Lorazepam 2 mg la nuit	Délire hyperammonémique rapporté dans les 3 cas. Cas 1 : Confusion et perte d'orientation dans le temps et l'espace. Taux d'ammoniac artériel élevé. Arrêt du traitement de valproate remplacé par le lithium. Cas 2 : confusion et perte d'orientation temporelle et spatiale ou de personne. Mémoire perturbée et perte de concentration et d'attention. Taux d'ammoniac artériel élevé. Amélioration des symptômes à l'arrêt du traitement. Remplacé par le lithium. Cas 3 : somnolence et perte de conscience. Taux d'ammoniac artériel élevé et arrêt du traitement. Remplacé par lithium.

Annexe 5 : Synthèse des études épidémiologiques mettant en évidence des effets sur la croissance osseuse suite à une exposition au valproate

Références	**Type d'étude Pays**	**Population Paramètres étudiés**	**Exposition**	**Résultats**
Rättyä *et al.* (1999)	Etude transversale clinique chez des enfants épileptiques Finlande	Exposés : 77 filles épileptiques dont 40 traitées valproate (âge moyen : 12,5 ans ; 8,4 - 18,) ans) Témoins : 49 filles saines Evaluation des effets des AEDs sur la croissance et la maturité sexuelle de jeunes filles ➔ Suivi longitudinal de la croissance à partir de l'âge de 1 an	Dose : 16,5 (8,7-27,5) mg/kg/j Durée du traitement : 2,8 (0,8-8,0) ans	Pas d'effet adverse ni sur la taille (hauteur) ni sur la maturité sexuelle, mais augmentation du poids relatif (traitement avant et pendant la puberté
Novak *et al.* (1999)	Etude rétrospective USA	Exposés : n = 55 enfants (30♀/25 ♂ ; âge : 1,8 – 16 9 ans au début de la thérapie suivie pendant 8,6 – 33,8 mois) 43 patients avec principalement des crises généralisées, 34 avec épilepsie idiopathique ou cryptogénique (dont 30 avec une épilepsie idiopathique généralisée) et 18 un retard mental	Dose : - ♂ : 375 – 2500 mg/j - ♀ : 250-2000 mg/j Durée du traitement : 8,6 – 33,8 mois (le valproate était 1er médicament AED pour 21 patients et 43 étaient sous monothérapie au moment du suivi)	- Effet sexe dépendant - ↓ score Z sur la taille significativement corrélée au genre féminin (mais stable chez les garçons) et à la durée du suivi du traitement.
Gungor *et al.* (2007)	Effet du valproate sur la prise de poids : implication d'une action sur la synthèse de Ghreline	35 enfants (17 ♀, 18 ♂ ; 3-15 ans (20 pubères et 15 prepubères) dans les groupes témoins et valproate	Dose : 20 mg/kg/j	↑ significative (p< 0,001) de taille dans les 6 mois qui suivent le début du traitement (valproate: + 4,5 ± 2,1 cm vs témoin : + 2,5 ± 0,5 cm). Cet effet est aussi associé à ↑ du poids et du IMC

	Turquie			
Goldberg-Stern (2015)	Etude prospective Israël	Exposés au valproate : 24 ♂ épileptiques nouvellement diagnostiqués et suivis Témoins : 13 ♂ épileptiques nouvellement diagnostiqués traités par la carbamazépine (CBZ) Les résultats ont été comparés en fonction du temps, du traitement (valproate ou CBZ) et du type d'épilepsie (généralisée ou partielle), ainsi que d'un groupe témoin apparié présentant une hypothyroïdie correctement traitée.	Dose moyenne : 13,9 mg/kg/j Durée moyenne du traitement : 7,1 ± 1,9 ans	- Age moyen au début de la puberté : 11,2 ans chez les exposés et 11,4 ans chez les témoins (p = 0,08) - Effet transitoire sur la taille en début de traitement - ↑ significative du score poids-écart type (SDS) au cours des 6 premiers mois de traitement (p <0,001), quel que soit le type de médicament, mais ↓ entre la première et la dernière visite (p = 0,01) - Chez les patients atteints d'épilepsie généralisée, légère ↓ du SDS sur la taille et sur le poids entre la première et la dernière visite (p = 0,04 et p = 0,01, respectivement). La SDS sur la taille lors de la dernière visite était comparable à la taille parentale. - pas de différence significative dans les autres paramètres selon le type de traitement ou l'épilepsie. Conclusion des auteurs : Un traitement à long terme avec valproate ou CBZ n'a pas d'effet indésirable endocrinien ou métabolique significatif sur les enfants et les adolescents atteints d'épilepsie.
Krishnamoorthy *et al.* (2009)	Étude prospective Inde	Exposés au valproate : enfants (n =10/groupe) - Groupe A : sans supplémentation (âge moyen : 6,50 ± 2,84 ans ; 2-11 ans) - Groupe B : avec supplémentation (âge moyen : 5,52 ± 3,32 ans ; 0,10-1 ans Paramètres étudiés : paramètres biochimiques sériques estimés à 0, 30, 60 et 90 jours du début du traitement : PAL totales et	Dose de valproate ; dose de départ = 15 mg/kg/j ; dose d'entretien jusqu'à 40 mg/kg/j maximum chez les enfants ambulatoires exposés au soleil	Conclusion des auteurs : Les modifications biochimiques sériques montrent une prédisposition au développement du rachitisme ou de l'ostéomalacie qui apparaissent dans les 90 jours suivant le début du traitement par l'acide valproïque en monothérapie. Cependant, une supplémentation simultanée en calcium et en 25-OH-vit D par voie orale est efficace pour prévenir le développement de ces modifications biochimiques indésirables.

		osseuse, calcium, phosphore, 25-OH-vit D		
Lee *et al.* (2013)	Étude de cohorte (février 2009 et janvier 2011) Taiwan	Exposés au valproate: 27 enfants épilpeptiques sous dépakine® (11 ♂/16 ♀ ; 4-18 ans) Témoins : patients ayant des antécédents de convulsions fébriles (n = 30 ; 18 ♂/12 ♀) Critères d'exclusion: troubles du métabolisme osseux, désordres de la thyroïde ou de la thyroïde, déficience nutritionnelle, troubles neuronaux ou autres que l'épilepsie	Dose de valproate : dose de départ 20 mg/kg/j, dose d'entretien 20-40 mg/kg/j Durée de traitement : au moins 1 an	Taux sériques dans la plage thérapeutique (50-100 µg/mL) avec une croissance structurelle altérée après 1 an de valproate ($p < 0,005$) (approche du mécanisme sur la prolifération de cultures de chondrocytes de rat chez de jeunes rats) note: la différence de sex-ratio pourrait expliquer la différence de taille

AED : antiépileptique, IMC : indice de masse corporelle ; CBZ : carbamazépine ; PAL : phosphatse alcaline ; 25-OH-vit D : 25-hydroxyvitamine-D

Annexe 6 : Synthèse des études épidémiologiques mettant en évidence des effets sur la densité osseuse suite à une exposition au valproate

Références	Type d'étude Pays	Population Paramètres observés	Exposition	résultats
Enfants				
Sheth *et al.* (1995)	Etude transversale Canada	Exposés au valproate: 13 enfants épileptiques (âge moyen = 15,4 ± 3,3 ; 8 -20 ans) Témoins : 27 sujets (âge moyen = 13,4 ± 2,8 ; 8 -20 ans) Paramètres observés : densité osseuse par absorptiomètrie aux rayons X	Dose moyenne valproate: 72,04 ± 35,6 (23-106) mg/kg/j Durée de traitement : > 18 mois Apport en calcium : 740 ± 262 mg/j chez les exposés (similaire aux témoins)	- ↓ densité minérale osseuse de 14% (p = 0,003) et de 10% (p = 0,005), respectivement après correction en fonction du sexe et de l'âge, chez les enfants traités - La réduction de la densité minérale osseuse augmentait avec la durée du traitement.
Novak *et al.* (1999)	Etude rétrospective USA	Exposés au valproate: 55 enfants (30 ♀/25 ♂, âge : 1,8 – 16 9 ans au début de la thérapie suivie pendant 8,6 – 33,8 mois) 43 patients avec principalement des crises généralisées, 34 avec épilepsie idiopathique ou cryptogénique (dont 30 avec une épilepsie idiopathique généralisée) et 18 un retard mental	Dose valproate: - ♂: 375 – 2500 mg/j - ♀: 250-2000 mg/j Durée du traitement : 8,6 – 33,8 mois (le valproate était 1er médicament antiépileptique pour 21 patients et 43 étaient sous monothérapie au moment du suivi)	- ↑ significative de IMC et score Z sur le poids. - IMC > P90 pour l'âge chez 14 patients au début du traitement et chez 20 patients lors du suivi. - Les variations du score Z sur le poids et de IMC corrélées de manière significative avec le score Z pondéré initial et l'IMC initial, respectivement, mais pas avec l'âge au début du traitement, la durée du suivi, le sexe, le type de crise, l'étiologie, la posologie de valproate ou de monothérapie.
Rauchenzauner *et al.* (2010a)	Etude transversale (mars à septembre en 2005 et 2007) Autriche	Exposés au valproate : 85 enfants épileptiques (38 ♂/47 ♀, âge moyen 12 ans et 5 mois, SD 3 ans et 4 mois) Témoins : 41 (29 ♂, 12 ♀, âge moyen 12 ans et 1 mois, SD 3 ans et 5 mois) Paramètres observés : taille et poids, analyse corporelle, taux de	Dose valproate: 869 mg/j, SD 380 mg/j Durée de traitement : > 6 mois	- Aucun enfant ne présentait une carence en vitamine D (*i.e.* 25-OH-vit D < 25 nmol ou 10ng/mL) - ↑ significative leptine significative (p <0,001), graisse corporelle (p = 0,023), poids SDS (p = 0,046), IMC (p = 0,047), calcium (p <0,001) et RANKL (p <0,001), chez les enfants traités au valproate par rapport aux témoins alors que ↓ significative des concentrations de TRAP5b chez les enfants traités au valproate (p = 0,002)

		25-OH-Vit D, calcium, phosphate, 2 marqueurs de résorption de l'os RANKL (receptor activator of nuclear factor kB ligand) et TRAP5b (tartrate-resistant acid phosphatase 5b), mesure des taux de ostéoprotégérine et de leptine		
Borusiak *et al.* (2013)	Étude transversale multicentrique Allemagne	Exposés au valproate : 67 enfants âge moyen 9 ans 11 mois ± 4 ans et 3 mois Témoins n = 14251 Paramètres observés : calcium, phosphore, PAL, 25-OH-vit D, PHT	Dose de valproate : moyenne 22,3 mg/kg/j (10-79 mg/kg/j) Durée de traitement : ≥ 6 mois	↓ significative des concentrations moyennes en calcium (2,41 mmol/L) par rapport aux témoins sains (2,53 mmol). Toutefois, cette afffection concernait 22,9% des enfants de la cohorte. Les autres paramètres n'étaient pas significativement affectés .
Durá-Travé *et al.* (2018)	Etude transversale clinique (octobre 2013 à juin 2014) Espagne	Exposés au valproate : 59 enfants épileptiques (18 ♂/41 ♀ ; âge moyen : 10,15 ± 3,02) Témoins : n = 244 (118 ♂ / 126 ♀ ; âge moyen : 9,64 ± 3,40)	Dose de valproate : 20,7 ± 4,7 mg/kg/j	Carence en vitamine D significativement plus élevée (p <0,05) dans le groupe valproate (24,1%) par rapport au groupe témoin (14%) Analyse de régression multiple : OR = 1,9 (IC $_{95\%}$ = 1,1-3,8)
Jeunes adultes				
Boluk *et al.* (2004)	Etude observationnelle Turquie	Exposés au valproate : 50 (24 ♂, 26 ♀; âgés entre 20 et 40 ans) Témoins : n = 60 (30 ♂/ 30 ♀ ; âgés entre 20 et 40 ans) Paramètres observés : absorptiométrie à rayons X à double énergie (DXA) au début de l'étude et au bout de 6 mois sérum PAL, PHT	Dose valproate: 1455 ± 363 mg/j Taux sanguin de valproate = 79 ± 15 mg/dL Durée de traitement : 6,7 ± 4,0 ans	- ostéoporose et ostéopénie plus importantes dans le groupe traité par rapport aux témoins (respectivement + 100% et + 30%) - corrélation inverse significative observée entre la durée du traitement par valproate et toutes les valeurs de DMO de la 1ère et la 2e mesure (DXA). - ↑ significative des taux de PHT, de PAL et de phosphore par rapport témoins Après 6 mois, toutes les valeurs de DMO détériorées par rapport aux 1ères mesures. Conclusion des auteurs : Le traitement à long terme (< 1 an) entraîne une diminution de DMO chez l'adulte épileptique. Cependant, l'analyse multivariée ne montre pas d'association entre les modifications de DMO et les taux de PHT, de PAL et de phosphore.
Krishnamoorthy *et al.* (2010)	Etude prospective	Exposés :	Dose valproate: 20 mg/kg/j	- Groupe A : ↑ significatives de PAL sérique totale (+ 30 %) et hépatique (+ 64%) au bout de 60 jours mais ↓ significative

	Inde	- Groupe A : supplémentation uniquement en calcium (n = 15, âge moyen 24,1 ± 10,01 ans) - Groupe B : supplémentation en calcium et en 25-OH-VitD (n = 15, âge moyen 23,6 ± 8,67 ans) Paramètres observés : Concentrations sériques de PAL totales et de ses isoenzymes (foie, os), de calcium et de 25-OH-VitD) au départ, à 30, 60 et 90 jours		du taux de calcium sérique (-5%, p <0,001), de PAL osseuse (-20%) et 25-OH-VitD (-21%) après plus de 90 jours. Après 90 jours de traitement, ↓ significative de PAL sérique osseux (-20%) et de l'25-OH-Vit D (-21%) - Groupe B : ↓ significatives de PAL sérique (- 33 %) et hépatique (- 40 %) (p < 0,0001) et osseuse (-23%) avec une légère ↑ des teneurs calciques (+6%, p < 0,001) à 60 jours, et ↑ taux de 25-OH-VitD (+ 30% ; p < 0,0001). Conclusion des auteurs : Prédisposition au développement d'ostéomalacie chez ces patients suite à des altérations biochimiques dans le métabolisme du calcium impliquant l'os sont observés 60 jours après le début de la monothérapie par valproate.
Albaghdadi *et al.* (2016)	Etude de cohorte Syrie	Exposés au VPA : 50 épileptiques adultes (17 ♂ / 33 ♀ ; 18 à 49 ans ; âge moyen = 26 ± 7,2 ans) Témoins : 50 sujets sains Paramètres observés : DMO, concentrations sériques de 25-OH-vit D, PHT, calcium, phosphore, PAL	Dose de valproate: 400 - 1 500 (858 ± 5,3) mg/j Durée de traitement : 8,4 ± 5,3 ans	- Valeurs de DMO lombaires et fémorales (g/cm²) : Témoin > épileptique - Prévalence plus élevée d'une faible DMO (Scores Z ≤ − 2,0) au niveau des lombaires (L1-L4) chez les jeunes patients sous valproate (26%) par rapport aux témoins (10%), indépendamment du statut en vitamine D - Prévalence plus élevée d'une faible DMO de la tête fémorale (10 %) par rapport aux témoins (4%) - Densité osseuse femorale généralement plus faible que celle des lombaires dans les deux groupes, mais de manière significative chez les femelles seulement, indépendament du traitement - Prévalence de l'hypocalcémie (22% dans le groupe exposé vs 2% dans le groupe témoin (p = 0,003) - Pas d'hypocalcémie ni de PAL élevée ou d'hyperparathyroïdie secondaire

IMC : indice de masse corporelle ; SD : standard deviation ; 25-OH-vit D : 25-hydroxyvitamine-D ; PAL : phosphatse alcaline ; PHT : homrone para-thyroïde ; DMO : densité minérale osseuse

Annexe 7 : Synthèse des études épidémiologiques mettant en évidence les troubles du syndrome métabolique du valproate et l'exposition au valproate

Références	Type d'étude Pays	Population Paramètres étudiés	Exposition	résultats
Syndrome métabolique chez les patients épileptiques				
Rättyä *et al.* (1999)	Etude transversale clinique Finlande	Exposés au valproate: n = 77 filles épileptiques dont 40 exposées valproate (âge : 8 - 18 ans) Témoins : n = 49 filles saines (âge : 8 - 18 ans) Paramètres étudiés : analyse longitudinale de la croissance à partir de l'âge de 1 an	Dose : 16,5 (8,7-27,5) mg/kg/j Durée du traitement : 2,8 (0,8-8,0) ans	- Pas d'effet adverse sur la taille ni sur la maturité sexuelle - ↑ poids relatif relié au valproate lors d'une prise avant la puberté : - plus fort IMC des filles traitées par le valproate : 19,8 ± 4,8 kg/m² vs 18,0 ± 2,5 kg/m² chez les témoins, mais sans lien avec une hyperinsulinémie (pas d'effet sur les taux plasmatiques de facteur de croissance IGF-1 ou la protéine de liaison à l'IGF-3 au cours de l'étude).
Verrotti *et al.* (2002)	Etude de l'insulino-resistance chez des filles épileptiques présentant un gain de poids suite à un traitement au valproate Italie	Exposés au valproate : 20 filles atteintes de différentes types d'épilepsie (15 atteinte d'épilepsie généralisée et 5 atteintes partiellement ; âge : 8,5-11,2 ans) Paramètres étudiés : Discrimination des sujets obèses et non obèses, dosages biochimiques sanguins après 1 an de traitement (hormones du métabolisme glucolipidique, androgènes, FSH/LH)	Dose : posologie normale administrée en 2 doses quotidiennes Concentrations plasmatiques de valproate : dans la plage thérapeutique (moyenne ± SD, 61,9 ± 7,8 g / mL) Durée du traitement : > 1 an	- ↑ taux sériques d'insuline après 1 an de traitement chez les patients obèses par rapport à ceux qui n'avaient pas pris de poids (51,4 ± 25,3 vs 28,2 ± 12,9) - Plus forte résistance à l'insuline chez les épileptiques ayant pris du poids que chez les sujets épileptiques non obèses. - À la fin du traitement, taux normaux de testostérone sérique, d'ADION, de déshydroépiandrostérone-sulfate, de FSH et LH chez tous les patients - Pas de corrélation significative entre l'insulinémie et les taux circulants de valproate.
Privitera *et al.* (2003)	Topiramate, carbamazépine et valproate en monothérapie : comparaison en double aveugle de l'effet thérapetique dans l'épilepsie	613 patients diagnostiqués épileptiques dans les 3 mois précédent l'étude dont 78 patients exposés au valproate (44 ♂/ 56 ♀ ; 24% d'enfants (6-16 ans), 69% d'adultes (16-64ans) et 9% >65 ans)	Dose valproate : 250 mg/j initial, incrémentation de 250 mg/j chaque semaine jusqu'à dose posologique finale 1250 mg/j	Extraction des données d'effets secondaires du valproate : - Adultes : ↑ prise de poids moyenne de 2,0 kg (+2,8% en 6 mois); ↓ poids ≥10% observée dans 2% des cas. - Enfants : ↑ prise de poids moyenne de 5,0 kg (+ 9,2% en 6 mois); aucun cas de diminution de poids.

	nouvellement diagnostiquée Multi-national		Durée de l'observation : 6 mois	
Pylvänen *et al.* (2006)	Evaluation de changements métaboliques associés à l'hyperinsulinémie induite par un traitement au valproate Finlande	Exposés au valproate : 52 patients (31 ♂ / 21 ♀, âge moyen : 31,4 ± 11,9 ans) Témoins : 45 patients (23 ♂/ 22 ♀, âge moyen : 30,9 ± 8,5 ans) Paramètres étudiés : interrogatoire et examens cliniques, dosages sanguins après une nuit de jeune (insuline, lipides totaux et lipides libres, acide urique) + incidence du syndrome métabolique	Dose moyenne en valproate : 1059,2 ± 354,5 mg/j Durée moyenne de traitement : 6,4 ± 5,0 ans	- Taux circulant d'insuline plus élevés chez les patients sous valproate - Pas de différence significative dans la fréquence du syndrome métabolique entre les patients sous valproate et les témoins mais les patients sous valproate présentaient des concentrations plus élevées de TG et d'acide urique et des taux plus faibles d'HDL que les témoins
Gungor *et al.* (2007)	Effet du valproate sur la prise de poids: implication d'une action sur la synthèse de Ghreline Turquie	Exposés au valproate : 35 enfants de 3-15 ans Témoins : 35 enfants de 3-15 ans Pas de de difference de poids signifcative entre les 2 groupe au début de l'étude Paramètres étudiés : dosages de marqueurs biochimiques associés à une hyperinsulinémie et à la prise alimentaire	Dose valproate : 20 mg/kg/j	Prise de poids dans les 6 mois qui suivent le traitement (témoin : + 0,78 ± 0,1 kg vs valproate : + 2,7 ± 0,2 kg) associée à ↑ ghreline et ↓ taux d'IGF-1 Pas de prise de poids significative au dela des 6 mois de traitements
Verrotti *et al.* (2010)	Evaluation de la présence de syndrome métabolique chez les enfants et les adolescents traités par valproate pour épilepsie Italie	Exposés au valproate: 114 patients (54 ♂ / 60 ♀ ; âge moyen = 10,1 ± 4,7 ans)	Dose moyenne valproate : 30,4 mg/kg/j Durée du traitement : Suivi depuis le début du traitement pendant au moins 24 mois	- À la fin du suivi, ↑ considérable du poids corporel chez 46 patients (40,4%) dont 20 (43,5%) ont développé un syndrome métabolique. - Homéostasie anormale du glucose chez 9 patients (45%) - Concentrations sériques élevées de cholestérol total chez 50% des patients atteints de syndrome métabolique, taux élevé de TG chez 35% des patients et HDL chez 75% des sujets atteints de syndrome métabolique. - pas différence significative dans les caractéristiques du syndrome métabolique entre ♂ et ♀ atteints de syndrome métabolique. - Les patients qui prenaient du poids pendant le traitement par valproate ont développé un syndrome métabolique

Fang *et al.* (2012)	Evaluation de la présence du syndrome métabolique chez les patients traités sous valproate (1er janvier 2010 au 1er juillet 2011) Chine	Exposés au valproate : 36 patients obèses atteints d'épilepsie (21 ♂, 15 ♀ ; âge moyen = 27,15 ± 10,57 ans, entre 18-70 ans ; IMC = 28) Témoins : 28 sujets non épileptiques obèses en bonne santé (diagnostic de « simple obésité » et exclusion des cas d'obésité secondaire) (âge moyen 26,62 ± 8,22 ans, entre 18-70 ans, IMC = 28,5) Paramètres étudiés : Interrogatoire et examen clinique, échantillons de sang après une nuit de jeune, test oral de tolérance au glucose Conditions de l'étude : - épileptique et obèse strict - normalité mentale - exclusion des femmes allaitantes et des personnes sous diète cétogène ou ayant des troubles hormonaux.	Dose moyenne : 896,9 ± 350,9 mg/j Dose recommandée : 15 à 30 mg/kg/j Durée de traitement : < 6 mois	- Résistance à l'insuline (mesurée à l'aide de l'indice HOMA) plus importante dans le groupe traité par le valproate (4,91 ± 2,91 vs 2,00 ± 1,72, p = 0,007). - Fréquence du syndrome métabolique légèrement plus élevée chez les patients épileptiques (47,2%) que chez les témoins (32,1%) (non significatif, p = 0,223). - faibles corrélations positives entre le développement du syndrome métabolique, l'indice HOMA (p = 0,029 ; r = 0,361) et la dose de valproate (p = 0,049 ; r = 0,323) (corrélations indépendantes des autres paramètres cliniques)
Rakitin *et al.* (2014)	Etude transversale (1 janvier et 31 décembre 2012) Estonie	Exposés au valproate : 118 patients épileptiques (63 ♂/55 ♀, âge moyen = 35,6 ± 16,3 ans) Témoins : n = 493 (213 ♂, 280 ♀, âge moyen = 47 ans) Paramètres étudiés : Syndrome métabolique diagnostiqué selon le National Critères du groupe III du Programme d'éducation sur le cholestérol pour le traitement des adultes	Dose valproate : 964 ± 446 mg/j Durée traitement : 6 ans	- pas augmentation du risque de développer un syndrome métabolique chez les patients traités par le valproate par rapport aux témoins, après ajustement pour l'âge et le sexe (OR = 1,00 ; $IC_{95\%}$ = 0,59 - 1,68) - ↑ taux sériques d'insuline chez patients traités, indépendamment de IMC - Association positive entre le développement de syndrome métabolique et l'IMC (OR = 1,47; $IC_{95\%}$ = 1,25-1,73) chez les patients sous valproate, n'est liée ni à la posologie du valproate, ni à l'indice de résistance à l'insuline (HOMA-IR). Les témoins avaient des capacités prédictives à développer un syndrome métabolique (IMC et HOMA-IR) similaires à ceux traités sous valproate; la capacité prédictive de l'indice HOMA-IR était significativement inférieure à celle de l'IMC (analyse statistique ROC (receiver operating characteristic) de 0,808 et 0,897 (p = 0,05), respectivement)

<table>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td><u>Conclusion des auteurs</u> : Le risque de syndrome métabolique n'est pas augmenté chez les patients épileptiques traités par valproate par rapport à la population générale.</td></tr>
<tr><td>Zuo et al. (2015)</td><td>Etude transversale menée sur 4 hopitaux psychiatriques pour évaluer l'effet du valproate sur le syndrome métabolique chez les résidents institutionnalisés sous anti-psychotropes – recherche d'un effet dose</td><td><u>Cohorte</u> : 426 patients (0-65 ans) prenant à la fois du valporate et des antipsychotiques (n = 200) vs groupe témoin de patients prenant des antipsychotiquessans valproate (+ de 90% de la cohorte entre 18 et 65 ans ; Sex ratio : 3 ♂/1 ♀)

<u>Paramètres</u> : Evaluation de l'effet du dosage de valproate sur les effets secondaires métaboliques → indicateurs d'un syndrome métabolique évalués : prise de poids; IMC (élevé > 30 kg/m² ; très élevé >40 kg/m²), indice glycemique (diabète) diagnostic d'hyperlipidémie ou de dyslipidémie; hypertension; combinaison de 3 de ces facteurs: IMC élevé, hyperlipidémie ou dyslipidémie, diabète et hypertension.</td><td><u>Dose totale valproate (mg/j)</u> :

<table><tr><th>Dose</th><th>Nbr patients (%)</th></tr><tr><td>≤1</td><td>78 (39%)</td></tr><tr><td>> 1-1,5</td><td>47 (23,5%)</td></tr><tr><td>> 1,5-2</td><td>51 (25,5%)</td></tr><tr><td>>2-4</td><td>24 (12%)</td></tr></table>
Groupe témoin de référence : ≤1</td><td>Les patients sous valproate pesaient un peu plus de 3 kg de plus au début de l'experience
Pas d'effet significatif du valproate sur les paramètres évalués du syndrome métabolique chez les patients souffrant de troubles psychiatriques prenant des antipsychotiques typiques et atypiques.
Ces effets métaboliques ne semblent pas non plus être liés à la dose de valproate</td></tr>
<tr><td>Carmona-Vazquez et al., (2015)</td><td>Etude de cohorte (2010-2014)

Espagne</td><td><u>Exposés au valproate</u> : n = 8 patients épileptiques (âge moyen : 10,1 ± 4 ans ; 51,06% ♂)

<u>Paramètres étudiés</u> : pression artérielle abdominale périmètre IMC, glucose, TG, HDL

L'obésité était définie comme un IMC > P95 et le syndrome métabolique était pris en compte si au moins 3 des critères suivants étaient remplis : périmètre abdominal > P90, pression artérielle systolique >P90, TG> 110 mg/dL, HDL < 40 mg/dL</td><td><u>Dose valproate</u> : de l'ordre de 1000 mg/j</td><td>Obésité chez 17% des patients (n = 8) dont 25% (n = 2) présentaient un syndrome métabolique.

Différences significatives dans l'âge moyen par rapport aux groupes IMC, où les patients obèses étaient des adolescents (ANOVA, p = 0,0001) et ceux qui prenaient des doses plus élevés en valproate par jour étaient des obèses (ANOVA, p = 0,024).</td></tr>
</table>

<table>
<tr>
<td>Dhir et al. (2015)</td>
<td>Etude transversale (mars à septembre 2012)

Inde</td>
<td><u>Exposés au valproate</u> : 57 patients épileptiques (âge : 3 – 18 ans)

<u>Témoins</u> : patients exposés à la phénytoïne (n = 53)

<u>Paramètres étudiés</u> : évaluation clinique et anthropométrique (IMC et tour de taille), analyses sanguines (glycémie à jeun, cholestérol total, HDL, TG sériques)

Syndrome métabolique diagnostiqué lorsque 3 des paramètres suivants atteints : taux de glucose à jeun élevé (> 100 mg/dL), hypertension, taux de triglycérides élevés ou obésité abdominale.</td>
<td><u>Dose valproate</u> : 20 mg/kg/j

<u>Durée traitement</u> : au moins 6 mois</td>
<td>- syndrome métabolique chez 7% (n = 4) des enfants sous valproate et aucun des enfants traités à la phénytoïne.
- pas de différence significative chez les enfants avec IMC >P95 et un tour de taille > P90 recevant du valproate et de la phénytoïne en monothérapie.
<table>
<tr><th></th><th>Groupe Valproate</th><th>Groupe phénytoïne</th><th>p</th></tr>
<tr><td>Age an (SD*, écart)</td><td>10,4 (3,7 ;3-16)</td><td>9,3 (3,4 ; 3-16)</td><td>0,11</td></tr>
<tr><td>Distribution sexe : ♂ (%)</td><td>41 (71,9)</td><td>37 (69,8)</td><td>0,81</td></tr>
<tr><td>Dose mediane (mg/kg/j) (IQR*)</td><td>20 (13,3-26,1)</td><td>5 (4,2-7,1)</td><td>-</td></tr>
<tr><td>Durée traitement médiane mois (IQR)</td><td>36 (24-48)</td><td>28 (18-36)</td><td>0,19</td></tr>
<tr><td>IMC P85-P95</td><td>3</td><td>0</td><td>0,4</td></tr>
<tr><td>IMC > P95</td><td>1</td><td>1</td><td></td></tr>
<tr><td>Tour taille >P90</td><td>5</td><td>1</td><td>0,21</td></tr>
<tr><td>Hypertension (BP*>P95)</td><td>0</td><td>0</td><td>-</td></tr>
<tr><td>Glycémie moyenne à jeun mg/dL (SD; écart)</td><td>80,5 (11,5 ; 54-108)</td><td>79 (7,8 ; 62-96)</td><td>0,42</td></tr>
<tr><td>Enfants avec glycémie à jeun >100 mg/dL</td><td>3</td><td>0</td><td>0,24</td></tr>
<tr><td>Cholestérol total sérique moyen mg/dL (SD; écart)</td><td>148,3 (26,9 ; 90-189)</td><td>132,8 (23,5 89-194)</td><td>0,002</td></tr>
<tr><td>Enfants avec cholesterol total sérique > P95</td><td>0</td><td>2</td><td>0,37</td></tr>
<tr><td>Cholestérol HDL sérique moyen mg/dL (SD; écart)</td><td>43,5 (9,9 ; 23-50)</td><td>45,3 (9,4 ;36-62)</td><td>0,33</td></tr>
<tr><td>Enfants avec cholesterol HDL sérique < 40 mg/dL</td><td>4</td><td>1</td><td>0,37</td></tr>
<tr><td>TG sérique moyennes mg/dL (SD; écart)</td><td>96,9 (38,6 ; 50-226)</td><td>77,6 (14,1 ; 50-102)</td><td><0,001</td></tr>
<tr><td>Enfants avec TG sérique anormales (> P90 pour l'âge)</td><td>14</td><td>1</td><td><0,001</td></tr>
</table>
*SD : standard deviation ; IQR : inter-quartile range ; BP : blood pression</td>
</tr>
</table>

				- taux sériques en TG sériques moyens significativement plus élevés (96,9± 38,58 mg/dL vs 77,6 ± 11,44 mg/dL; p <0,001) et des taux de cholestérol total (148,3 ± 25,95 mg/dL vs 132,8 ± 23,51 mg/dL; p = 0,002) chez les enfants sous valproate par rapport aux enfants sous phénytoïne. - Glycémie à jeûn comparable dans les deux groupes. - Prévalence du syndrome métabolique et dyslipidémie plus élevée chez les enfants sous phénytoïne.
Rakitin *et al.* (2016)	Comparaison du risque de syndrome métabolique et relation avec des facteurs associés au syndrome parmi les patients atteints d'épilepsie traitées au valproate ou à la carbamazépine Estonie	Exposés : 118 épileptiques traités par valproate (âge moyen 32 ans) et 95 par carbamazépine (CMZ) (âge moyen 56 an)	Dose valproate: 964 ± 446 mg/j	- risque de syndrome métabolique similaire chez les patients traités par CBZ et valproate (OR = 0,99 ; $IC_{95\%}$ = 0,43 - 2,26 ; p = 0,979). - plus faible proportion de patients traités par CBZ présentait des taux anormalement bas de HDL (OR = 0,10; $IC_{95\%}$ = 0,02-0,42 ; p = 0,002), alors qu'une proportion plus faible de patients traités par valproate présentait un taux anormalement élevé de glycémie à jeun (OR = 0,30; $IC_{95\%}$ = 0,13–0,69 ; p = 0,004). - tendance à avoir un risque plus élevé de syndrome métabolique (OR = 1,48; $IC_{95\%}$ = 0,50-4,41 ; p = 0,485) chez les femmes traitées avec valproate par rapport aux hommes (OR = 0,74 ; $IC_{95\%}$ = 0,28-1,96 ; p = 0,551)
Çiçek *et al*. (2018)	Etude observationnelle Turquie	Exposés : 25 enfants epileptiques traités par valproate et 23 par topiramate (TPM) (âge : 6-15,5 ans) Témoins : 25 sujets sains Paramètres étudiés : analyses sangunies après au moins 10-12h de jeune (taux de valproate, glucose, insuline, leptine, neuropeptide Y, ghréline), IMC	Dose valproate: Pas d'indication de la dose quotidienne administrée dans la publication mais suggestion d'une dose thérapeutique moyenne entre 15 et 30 mg/kg/j Durée traitement : au moins 6 mois	- Age, taille, poids et IMC similaires entre patients et témoins. - Gain de poids observé tout au long du traitement dans le groupe valproate par rapport au groupe TPM. - ↑ taux d'insuline à jeûn et postprandiaux dans le groupe valproate. - ↑ taux de neuropeptide Y chez les patients sous valproate par rapport à ceux exposés au TPM et aux témoins. - Différence non significative des niveaux de ghréline dans les groupes de patients par rapport aux témoins. - pas d'hypoglycémie, même si les niveaux d'insuline sont élevés après le jeûn et la période postprandiale, et ↑ des taux de leptine et de neuropeptide Y chez enfants sous valproate indiquant une résistance à l'insuline.
Nasr Esfahani *et al*. (2019)	Etude prospective (2014-2015) Iran	209 enfants dont 101 ♂ (48,3%) (age moyen : 7,02 ans, SD: 3,13).	Dose : 20 -30 mg/kg/j Durée traitement : 6 mois	Prise de poids : 111 patients (53,1%) et 33% avec un gain d'appétit mais aussi, dans 11% de cas une perte d'appétit Ces effets sur le poids semblent liés à l'âge : + marqués > 10 ans
Syndrome métabolique chez les patients bipolaires				
Chang *et al.* (2010a)	Etude transversale Taiwan	Exposés au valproate: 77 patients ♂ diagnostiqués pour troubles bipolaires (BD) (âge moyen : 35,3 ±	Concentration moyenne plasmatique en	- ↑ significative taux plasmatiques glucose à jeûn, insuline, cholestérol total, triglycéride, cholestérol HDL et cholestérol LDL dans les groupes BD-VPA, BD-F vs témoins.

<table>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>12,3 ans) dont 52 traités par valproate (BD-VPA) (âge moyen : 36,4 ± 11,1 ans) et 25 non traités (BD-F)

<u>Témoins</u> : 119 personnes saines (âge moyen : 35,3 ± 12,3 ans)

<u>Paramètres étudiés</u> : IMC, taux de glucose plasmatique, profils lipidiques plasmatiques.</td>
<td><u>valproate</u>: 67,5 ± 30,0 µg/mL

<u>Durée moyenne de traitement sans valproate</u>: 54,1 ± 42,0 semaines (24 - 156 semaines)</td>
<td>- ↑ significative taux plasmatique d'insuline, TG et IMC, et ↓ taux de glucose à jeun et LDL chez les patients sous valproate.
- Pas de différence significative sur les index biochimiques entre le groupe BD-F et le groupe témoin.
<table>
<tr><th></th><th>Total (n = 196)</th><th>Témoins (n 119)</th><th>BD-F (n = 25)</th><th>BD-VPA (n = 52)</th><th>P values</th><th>P value ajustée[c]</th></tr>
<tr><td>AC glucose (mg/dL)</td><td>85,4 ± 10,8</td><td>90,5 ± 12,9</td><td>85,9 ± 9,5</td><td>73,8 ± 12[a,b]</td><td><0,001 *</td><td>0,018</td></tr>
<tr><td>Insuline (uln/mL)</td><td>11 ± 22,2</td><td>7,8 ± 4,8</td><td>8 ± 4,8</td><td>20,7 ± 43 [a,b]</td><td>0,003*</td><td>0,003 *</td></tr>
<tr><td>Cholesterole (mg/dL)</td><td>181,7 ± 36,2</td><td>187,7 ± 35,6</td><td>178,4 ± 30,2</td><td>169,6 ± 37,5 [a]</td><td>0,009*</td><td>0,036 *</td></tr>
<tr><td>TG (mg/dL)</td><td>121,7 ± 97,5</td><td>108,1 ± 81,6</td><td>107,2 ± 78,1</td><td>159,4 ± 96,4 [a,b]</td><td>0,004*</td><td>0,006 *</td></tr>
<tr><td>HDL (mg/dL)</td><td>52,9 ± 13,9</td><td>55,4 ± 13,5</td><td>54,8 ± 14,7</td><td>46,3 ± 12,6 [a,b]</td><td><0,001 *</td><td><0,001*</td></tr>
<tr><td>LDL (mg/dL)</td><td>104,3 ± 32,2</td><td>110,3 ± 31,1</td><td>101,6 ± 29,6</td><td>91,8 ± 32,5 [a]</td><td>0,002*</td><td>0,001</td></tr>
<tr><td>IMC (kg/m²)</td><td>23,1 ± 3,6</td><td>22,9 ± 3,5</td><td>22,4 ± 3,9</td><td>24,4 ± 3,3 [b]</td><td>0,088</td><td>0,460</td></tr>
</table>
[a] p<0,05 comparé avec les témoins ; [b] p<0,05 comparé avec BD-F ; [c] ajusté sur âge et sexe ; * p<0,05</td>
</tr>
<tr>
<td>Akgün et al. (2017)</td>
<td>Evaluation des taux de leptine, adiponectie et stress oxydatif chez patients bipolaires atteints de syndrome métabolique traités par du valproate

Turquie</td>
<td><u>Exposés au valproate</u>: 40 patients bipolaires subdivisés en
- groupe 1 : n = 20 (15 ♀et 5 ♂) avec syndrome métabolique (âge 46,4 ± 10,2 ans)
- groupe 2 : n = 20 (14 ♀et 6 ♂) sans syndrome métabolique (âge 39,8 ± 7,5 ans)

<u>Témoins</u> : 0 sujets sains (âge 31,3 ± 3,7 ans)</td>
<td><u>Dose de valproate</u>:
Groupe 1 : 975 ± 227 mg/j
Groupe 2 : 900 ± 262 mg/j

<u>Durée traitement</u> : 12 ans</td>
<td>- ↓ significative taux sériques d'adiponectine chez le groupe 1 vs groupe 2 et témoins (p <0,001)
- ↑ taux de leptine chez le groupe 1 vs groupe 2 et témoins (p <0,001)
- ↓ significative taux sériques de SH dans groupe 2 vs groupe 1 (p <0,001) et témoins (p <0,05)
- ↑ significative taux sériques de carbonyle chez les groupes 1 et 2 vs témoins (p <0,001)
- ↑ significative taux sériques de MDA chez le groupe 1 vs groupe 2 et témoins (p <0,001)
<table>
<tr><th></th><th>Groupe 1</th><th>Groupe 2</th></tr>
<tr><td>Dose valproate (mg/j)</td><td>975 ± 227</td><td>900 ± 262</td></tr>
</table></td>
</tr>
</table>

		Paramètres étudiés : Adiponectine, leptine, protein carbonyls, sulfhydryl (-SH) et malondialdéhyde (MDA)		Niveau valproate (µg/mL)	79,19 ± 12,88	75,69 ± 23,43
				Tension artérielle systolique (mmHg)	129,5 ± 15	118 ± 6,9
				Tension artérielle diastolique (mmHg)	81,7 ± 11,6	70 ± 7,25
				Tour de taille (cm)	103 ± 13,5	86,8 ± 8,9
				Glycémie à jeun (mg/dL)	137,1 ± 59	95,3 V 10,7
				HDL-C (mg/dL)	45,7 ± 11,5	56,7 ± 12
				TG (mg/dL)	235 ± 62,6	127,4 ± 62,3

IMC : indice de masse corporelle ; MDA : malondialdéhyde ; IGF : insulin-like growth factor ; FSH : Follicle Stimulating Hormone; LH : Luteinizing Hormone; SD : standard deviation ;TG: triglyceride; HDL : High Density Lipoproteins; HOMA-IR: Homeostasis Model Accessment of insuline resistance; CBZ: carbamazepine; TPM: topiramate; BD: troubles bipolaires

Annexe 8 : Synthèse des études épidémiologiques mettant en évidence des modifications des niveaux en hormones thyroïdiennes suite à l'exposition au valproate

Etude	Population	Traitements	Moment des mesures des hormones thyroïdiennes	Effets des effets des médicaments sur hormones thyroïdiennes
Aygün *et al.* (2012)	Enfants (n = 106)	Valproate (54%), PB (16%) CBZ (14%), OXC (6%) LEV (5%), TPM (5%)	Au départ, après 3, 6 et 9 mois	Niveaux fT4 bas avec valproate Niveaux TSH élevés avec valproate à 9 mois
Kim *et al*. (2012)	Enfants et adolescents (n = 61)	Valproate (n = 61)	Au départ et après 6 mois	Hypothyroïdie subclinique rapportée dans 52,4% des cas/ 8,1% parmi eux avaient une TSH> 10 mUI/mL. Niveaux sériques de valproate et dose quotidienne de valproate corrélés aux niveaux de TSH
Goldberg- Stern *et al*. (2014)	Enfants (n = 57)	Valproate (n = 42) Autres (n = 15)	Au départ, à 6 et 12 mois et lors de la dernière visite. La période de suivi moyenne était de 3,2 ans	Niveaux TSH élevés avec valproate
Yılmaz *et al.* (2014)	Enfants (n = 223)	Valproate (n = 129) PB (n = 33) CBZ (n = 36) OXC (n = 14) LEV (n = 11)	Au départ, après 1, 6 et 12 mois	Ft4 basse et TSH élevée à 1, 6 et 12 mois avec valproate. FT4 basse à 1, 6 et 12 mois et TSH élevée à 1 et 6 mois avec CBZ. Taux de fT4 bas à 1 et 6 mois et taux de TSH élevé à 6 et 12 mois avec PB. Faible taux de fT4 à 1 mois avec OXC. La fréquence d'hypothyroIdie subclinique à 12 mois est de 28% avec valproate, 21,4% avec OXC, 18,2% avec PB et 13,9% avec CBZ
Kafadar *et al.* (2015)	Enfants (n = 73)	Valproate (n = 40) CBZ (n = 33)	Au départ et après , 6 et 12 mois	Faible taux d'hormones thyroïdiennes avec CBZ et TSH normale, TSH élevée avec valproate à 12 mois
Vainionpää *et al.* (2004)	Enfants (n = 78)	CBZ (n = 19) OXC (n = 18) Valproate (n = 41)	Un suivi moyen de 5,8 ans. Pendant le traitement et après son arrêt, 64 (82%) des 78 patients ont accepté de participer à la 2e évaluation (arrêt du médicament)	Légère augmentation des niveaux de TSH avec valproate. Les concentrations normales d'hormones sériques ont été restaurées chez les patients qui ont arrêté le médicament
Attilakos *et al.* (2009)	Enfants (n = 8)	Valproate (n = 8)	Au départ, à 6, 12 et 24 mois	T4 et fT4 faibles et taux de TSH élevés à 6, 12 et 24 mois de traitement par valproate. De faibles niveaux de T3 à 24 mois. Les niveaux normaux de TSH sérique ont été restaurés chez les huit enfants à 3 mois après l'arrêt du médicament

CBZ: carbamazepine; TPM: topiramate; PB: phénobarbital ; OXC: oxcarbamzépine ; LEV: levetiracetam ; fT4: thyroxine libre ; TSH : thyréostimuline

Annexe 9 : Synthèse des études expérimentales subchroniques et chroniques par voie orale

Références	Espèce (nombre)	Protocole d'exposition	Concentrations (mg/kg/j)	Effets observés	LOAEL / NOAEL (mg/kg/j)
Valproate de sodium					
Anonyme, Étude industrielle (1999)	Rat Sprague-Dawley (n = 10/sexe/dose)	90 jours (gavage)	0, 100, 230, 540 et 1 250	≥ 540 mg/kg/j : - Troubles neurocomportementaux (sédation, ataxie locomotrice) immédiatement après administration - ↓ gain de poids corporel, consommation alimentaire et eau (1 mois après le début de l'étude) - ↑ poids foie et reins (avec légère néphrose), ↓ poids thymus et testicules - Atrophie des follicules spléniques et prolifération des cellules réticulaires. Quelques cas d'atrophie testiculaire associée à des anomalies de spermatogenèse à partir J24 1 250 mg/kg/j : - Mortalité causée par état d'affaiblissement extrême (2♂ et 5♀) - ↓ numération leucocytes à partir J24 - ↓ taux de protéines sériques, glucose, sodium et ↑ légère azote uréique sanguin et azote non protéique à partir J24	NOAEL = 230
Anonyme, Etude industrielle (1999)	Rat Sprague-Dawley (n = 10/sexe/dose)	6 mois (gavage)	0, 100, 230 et 540	540 mg/kg/j : - Troubles neurocomportementaux (sédation, ataxie locomotrice), immédiatement après administration - ↓ gain de poids corporel, consommation alimentaire et eau (1 mois après début de l'étude) - ↓ non significative numération des leucocytes à partir J24 - ↓ taux de protéines sériques, glucose, sodium et ↑ légère azote uréique sanguin et azote non protéique à partir J24 - ↑ poids foie et reins (avec légère néphrose), ↓ poids thymus et testicules - Quelques cas d'atrophie testiculaire associée à des anomalies de spermatogenèse à partir J24 - atrophie des follicules spléniques et prolifération des cellules réticulaires	NOAEL = 230
Anonyme, Étude	Souris Swiss (n = 30 ♀/dose ; 50 témoins)	12 jours 6 jours/sem. (gavage)	0 et 800	28 décès dont 23 décès entre les 2e et 4e administrations sans lésion	NOAEL = 50 (♀)

industrielle (1999)		160 jours 5 jours/sem. (gavage)	0 et 400	9 décès sans lésions macroscopiques et microscopiques (2 chez témoins)	
		325 jours 5 jours/sem. (gavage)	0 et 50	Aucun effet toxique	
Anonyme, Étude industrielle (1999)	Lapin Japanese White (n = 8/sexe/dose et 12/dose pour les 2 plus fortes doses)	90 jours (gavage)	0, 200, 360, 650 et 1200	≥ 650 mg/kg/j : - Mortalité atteignant 35 % des animaux - Asthénie et sédation - ↓ gain de poids corporel et consommation alimentaire - ↓ faible du % lymphocytes et ↑ leucocytes polynucléaires (J30) - Lésions légères des nodules lymphoïdes et des tissus réticuloendothéliaux 1200 mg/kg/j : ↓ poids du thymus	NOAEL = 360
Anonyme, Étude industrielle (1999)	Lapin Japanese White (n = 12/sexe/dose)	180 jours (gavage)	0, 200, 360	200 mg/kg/j : ↓ poids du thymus	NOAEL = 360
Anonyme, Étude industrielle (1999)	Lapins (souche non précisée) (n = 4/sexe)	150 jours (gavage)	200	Aucun effet	NOAEL = 200
Anonyme, Étude industrielle (1999)	Cochon d'inde (n = 3 ♂, 2 ♀) (n = 6 ♂, 4 ♀) (n = 6 ♂, 4 ♀) (n = 7 ♂, 0 ♀)	120 jours (oral en solution aqueuse)	 0 50 200 500	200 et 500 mg/kg/j : mortalité (200 mg/kg/j : 5/10, entre J7 et 22 ; 500 mg/kg/j : 5/7, entre J2 et 78) après hypothermie et signes neurotoxiques (ataxie locomotrice, perte d'équilibre, ralentissement de la fréquence respiratoire) 500 mg/kg/j : ↓ gain poids corporel	NOAEL = 50
Sendrowski *et al.* (2013)	Rats Wistar	30, 90, 180 et 365 jours (gavage)	200 mg/kg p.c.	Changement ultrastructural des neurones pyramidaux du cortex hyppocampique : La structure mitochondriale était profondément remaniée, avec notamment une vacuolisation et une atténuation/fragmentation des crêtes mitochondriales. Nombreuses zones de désintégration de la chromatine nucléaire et présence de dépôt de lipofuscine suggèrent des neurones hippocampiques en stade apoptotique ou nécrotique.	LOAEL = 200
Qiu *et al.* (2014)	Rats (n = 10/groupe)	28 jours (gavage)	0, 300 mg/kg/j	Objectif : tester l'effet antidépresseur du valproate chez rats soumis à un stress chronique. Résultats suggèrent un effet antidépresseur du valproate associé à un effet antioxydant, ↑ TH et TPH dans le cortex préfrontal	LOAEL = 300

				Sur le même modèle, le valproate améliore l'axe hypothalamus–hypophyse–glandes surrénales et ↑ l'expression du BNDF	
Valančiūtė *et al.* (2015)	Rats Wistar mâles ou femelles (n = 6/groupe)	28 jours (intragastrique)	0, 300 mg/kg/j	Valproate induit une atrophie thymique et réduit la capacité proliférative des thymocytes en favorisant la différentiation des cellules épithéliales thymiques en corpuscules de Hassal	LOAEL = 300
Kim *et al.* (2018)	Rat présentant une stéatose hépatique induite par infusion d'ACTH mimant un syndrome de Cushing	28 jours (eau de boisson)	0,71% p/v	l'inhibition de HDAC1 par le valproate atténue la stéatose hépatique par un mécanisme lié à l'acétylation des récepteurs aux glucocorticoïdes dans le syndrome de Cushing	
Acide valproïque					
Anonyme, Étude industrielle (1999)	Rats Sprague Dawley (n = 10/sexe/groupe)	5 semaines (gavage)	0, 1000 et 2000	Décès : 20/20 à 2000 mg/kg/j à J4 ; 6/20 à 1 000 mg/kg/j à J32 ↓ consommation alimentaire et gain de poids avec relation dose-effet Foie : ↑ poids relatif du foie sans lésions hépatique	
Anonyme, Étude industrielle (1999)	Rats Sprague Dawley et Wistar (n = 96 ; 24 groupes de 4 rats)	2, 5,10 administrations (voie et fréquence non précisées)	0, 375, 750 et 1500	Foie : faible ↑ poids relatif à 1500 mg/kg/j chez 2 souches ; pas effet hépatotoxique ni stéatose jusqu'à) 1500 mg/kg/j	
Anonyme, Étude industrielle (1999) et ECHA site disséminé	Rat Sprague-Dawley (n = 10/sexe/dose)	6 mois (alimentation)	♂ : 0, 79, 168 et 341 ♀ : 0, 97, 197 et 416	≥ 1re dose: ↓ albumine chez les mâles après 4,5 mois (♂), ↑ poids thymus (♀) ; ↑ poids relatif reins (♂) sans signification toxicologique apparente ≥ 2e dose: ↑ potassium sanguin après 3 mois (♀), ↓ protéines totales *et al*bumine sérique pendant l'étude (♀), lymphocytose après 3 mois (♀) et après 4,5 mois (♂) A la plus forte dose: ↑ potassium sanguin après 3 mois (♂), ↓ protéines totales (♂)	NOAEL = 341 (♂) et 416 (♀)
Anonyme, Étude industrielle (1999)	Rat Sprague-Dawley (n = 25/sexe/dose)	18 mois (alimentation)	♂ : 0, 74, 152 et 310 ♀ : 0, 99, 203 et 399	≥ 2e dose: ↑ phosphatase alcaline (♂) A la plus forte dose: ↓ gain de poids corporel de 15-16% (♂ et ♀) et consommation alimentaire de 9% (♂), ↑ potassium sanguin (♂ et ♀), ↓ taux protéines sériques après 6 mois (♀ et ♂)	NOAEL = 152 (♂) et 203 (♀)
Anonyme, Étude industrielle (1999)	Chien Beagle (n = 4/sexe/dose)	6 mois (gélules)	0, 90, 150 et 260	≥ 90 mg/kg/j : selles molles observées occasionnellement, mais plus souvent à 150 et 260 mg/kg/j ; vomissements occasionnels (+ fréquents chez les femelles à 260 mg/kg/j) ; ↓ phosphatase alcaline (sans relation dose-effet)	NOAEL= 150

				260 mg/kg/j : Ataxie, sédation et tremblements observés sporadiquement, ↓ poids cerveau et testicules (♂) ; atrophie des follicules lymphoïdes au niveau des plaques de Peyer et des ganglions lymphatiques rétropharyngés et trachéobronchiques chez quelques animaux ; dégénérescence testiculaire	
Anonyme, Étude industrielle (1999)	Chien Beagle (n = 6/sexe/dose)	12 mois (gélules)	0, 90, 150 et 260	≥ 150 mg/kg/j : dégénérescence testiculaire modérée (n = 2/6 aux 2 doses) 260 mg/kg/j : Ataxie, sédation et tremblements occasionnels, ↓ poids testicules, dégénérescence testiculaire sévère (n = 2/6)	NOAEL = 90
Anonyme, Étude industrielle (1999)	Babouins (n= 1/sexe/groupe)	4 semaines	0, 250, 500, 1000	Décès : 2/2 à 1 000 mg/kg/j, 1/2 à 500 mg/kg/j à J7 Foie : pas de lésion	

TH : tyrosine hydroxylases ; TPH : tryptophane hydroxylases ; BNDF : Brain-Derived Neurotrophic Factor; ACTH: adrénocorticotrophine: HDAC : histone désacétylase

Annexe 10 : Synthèse des effets sur la fertilité masculine suite à l'exposition au valproate chez le futur père

Référence	Type d'études Pays	Population	Exposition	Résultats
Rättyä *et al.* (2001)	Finlande 1995-1996	Exposés : Epileptiques hommes (18-50 ans) (n = 90 patients dont 22 sous valproate, 40 sous CBZ et 29 sous OXC Témoins : 25 hommes (35,9 ans)	Dose valproate: 1219 ± 413 mg/j Concentrations plasmatiques 59,9 ± 21,2 mg/L Durée du traitement : depuis 5,2 ± 3,0 ans. Exclusion maladies autres que l'épilepsie, prise régulière médicaments ou polythérapie. Paramètres étudiés : Interrogatoire sur fonctions sexuelles, examen clinique, dosages hormonaux : LH, FSH, T, ADION, DHEA, DHEAS*, E2, SHBG, PRL, progestérone, insuline, IGF-1 et IGF-binding protein 1 et 3 + Mesure concentrations sériques de valproate et CBZ	Valproate : ADION ↑ en moyenne et ↓ progestérone, mais taux moyens de testostérone, testostérone libre, E2, DHEA et DHEAS, PRL, LH et SHBG et FAI (free androgen index) similaires aux témoins E2/T ↑ et ↓ FSH/ témoins ↑ androgènes chez 57% des ♂ sous valproate (12/21) (T, ADION et DHEAS) Pas de ≠ IGF-1, IGFBP-1 et -3 /témoins. Sujets sous valproate avec androgènes ↑ sont plus souvent obèses/valproate avec androgènes normaux, et leur E2 et SHBG sont ↑/♂ sous valproate avec androgènes normaux. Leur IGFB-1 a tendance aussi à l'↑, mais IFG-1 et IGFB-3 similaires. Pas de troubles de la fonction sexuelle particulier sous valproate /CBZ et OXC.
Isojärvi *et al.* (2004)	Finlande 1998-1999	Exposés : épileptiques sous valproate (n = 27), CBZ (n = 15) OXC (n = 18) Témoins : n = 41	Monothérapie anticonvulsivante valproate, CBZ ou OXC Pas de ≠ IMC entre les patients et témoins	Aucune modification hormonale sous valproate sauf ↑ ADION (p<0,001) Spermogramme : ↓ mobilité (p< 0,05) et ↑ anomalies du spermogramme (p< 0,01) dont formes atypiques (p<0,01) Plus petit volume testiculaire sous valproate/témoins. Anomalies du spermogramme plus fréquent chez ces patients. Aucune corrélation entre la durée du traitement, la posologie, et les concentrations plasmatiques, d'hormones ou de SHBG, fT et qualité du sperme ou le volume testiculaire.
Bauer *et al.* (2004)	Allemagne	Exposés : 200 épileptiques (178 épilepsies focales (117 temporales –	Dose valproate : 33 mg/j (600-3000 mg/j) Dose CBZ : 98 mg/j (200-2600 mg/j	Rôle de l'épilepsie en particulier temporale : ↓ fT et T/LH sauf pour ♂ sous valproate contrairement à CBZ

		55 à G et 31 à D, et 29 focales non temporales) et 22 épilepsies généralisées) ; 33 ♂ non traités. Témoins : 105 donneurs de sperme	Pas de co-medication, pas de changement de traitement depuis 4 mois, pas de crise depuis 12h, pas pathologie endocrinologique, pas diabète ou problème thyroïde, pas trouble hypophysaire, pas de dépression. Témoins : fT mesurée chez 39 ♂, inhibine mesurée chez 32 ♂ témoins Dosages hormonaux : LH, FSH, T, fT, inhibine B	
Røste *et al.* (2005)	Norvège	Exposées : 16 épileptiques sous valproate et 19 sous CBZ Témoins : 38 volontaires sains appariés sur âge	Epileptiques monothérapie depuis plus de 2 ans. Antécédents : alcool, drogue, chirurgie testiculaire, varicocèle ou maladie génito-urinaire ou endocrinologiques exclus.	Sous valproate: ↑ significative de IMC / témoins. Prise de poids depuis le début du traitement sous valproate (6 kg) > prise de poids sous CBZ (0kg). Pas de ≠ nombre de grossesse entre les groupes traités. Pas de changements métaboliques majeurs non plus. Dosages hormonaux : FSH épileptiques significativement ↓ / témoins. Pour les autres dosages : RAS Insuline, carnitine et inhibine RAS Sous valproate: ↑ significative de DHEAS/témoins alors que testostérone, testostérone/SHBG et ADION : RAS ↓ significative de FSH et LH sous valproate / témoins (p = 0,002). ↓ significative carnitine libre/carnitine totale sous valproate alors que la carnitine totale et libre n'est pas ≠ entre les groupes. Sous valproate: ↑ insuline et C-peptide/ contrôles. Entre valproate et CBZ : pour valproate ↓ significative de FSH, LH, carnitine libre/totale et ↑ significative de DHEAS / CBZ. Tendance générale à un effet âge pour les dosages, en particulier testostérone/SHBG.
Aldemir et Akdeniz (2009) - résumé	Turquie	Epileptiques	Reprise de la littérature jusqu'en 2009 sur valproate, dosages hormonaux et spermogramme	Effets *a priori* réversibles à l'arrêt du traitement.
Rauchenzauner *et al.* (2010b)	Autriche	Enfants épileptiques prépubères sous valproate (n=10) ou LVT (n=10) (7	Dosages hormonaux chez enfants épileptiques sous valproate ou LVT monothérapie. Traités depuis au moins 6 mois	↑ ADION (x 3 à 4) sous valproate (♂ et ♀ résultats groupés)/ LVT et témoins. Rôle valproate sur surrénales ? Potentiel androgénique relativement faible, et pas de signes cliniques d'hyperandrogénisme chez les enfants.

		♂/3 ♀/groupe ; âge 8,8 ans) Témoins : n = 10		Tout le reste : RAS, sauf ↑ IMC et ↑ masse graisseuse sous valproate (NS)
Xiaotian *et al.* (2013)	Chine	Exposés au valproate : 32 épileptiques Témoins : n = 30	valproate	Dosages : LH, FSH significativement baissés/témoins Ratio Testostérone bioactive/FSH significativement diminué sous valproate Anomalies significatives morphologiques (tête, corps et queue) des spz sous VPA/ témoins Mobilité significativement diminuée sous valproate /témoins Index pour le score érectile significativement diminué sous valproate.
Hamed *et al.* (2015)	Egypte	Epileptiques (n = 55 dont 28 monothérapie et 27 polythérapie (âge moyen 31,86 ans))	Valproate Analyse de hormones sexuelles, spermogramme, volume testiculaire et carnitine seminale. Durée moyenne de maladie : 12,5 ans, Durée traitement moyenne : 9,55 ans	Testostérone libre basse (p<0,01) Numération spz basse (p<0,0001) Concentration spz basse (p<0,0001) Carnitine basse (p<0,01) Spz immobiles plus nombreux (p<0,001) Formes anormales plus élevées (p<0,0007) Conclusion : Réduction significative de paramètres biologiques : nombre spz, mobilité spz, formes anormales, diminution de carnitine et diminution volume testiculaire. Meilleurs résultats pour valproate seul/ valproate +CBZ. Impact clinique : peu important
Kose-Ozlece *et al.* (2015)	Turquie	Rapport de cas d'un patient épileptique de 34 ans	Valproate depuis 15 ans à doses croissantes (500-1500 mg/j). Spermogrammes effectués à différents moments sous dosages différents.	Chute progressive du nombre et de la mobilité des spz avec la dose. Reprise de la spermatogenèse (normal en 9 mois) et conception sous LTG.
Verrotti *et al.* (2016)	Italie	Epileptiques	Revue littérature sur valproate chez le ♂	Epilepsie a effet sur axe hypothalamo hypophysaire : chute libido, impuissance et infertilité. Epilepsie temporale a effet adverse par elle-mm sur taux hormonaux. Si inducteur enzymatiques : ↑ SHBG avec pour conséquence une ↓ testostérone bioactive. Rôle des neurones GABAergiques sur modulation des effets noradrénergiques sur le relargage de GnRh et LH. L'altération de la transmission GABergiques induite par

				valproate pourrait provoquer une sécrétion anormale de gonadotrophines. 2 voies métaboliques principales du valproate: glucuronidation 50% et ß-oxydation mitochondriale 40%. CYP 450 pour 10%. valproate substrat d'UGT et inhibe UGT 2B15.
Ocek *et al.* (2018)	Etude sur spermogramme et dosages hormonaux Turquie	Exposés : 30 épileptiques sous valproate (18-56 ans) et 29 sous CBZ Témoins : 30 sujets masculins bonne santé	Dosage valproate : 500-1000 mg/j Conc plasmatiques de valproate : 50-100 µg/mL Dosage CBZ : 400-800 mg/j Conc plasmatiques de CBZ : 6-12 µg/mL Durée traitement : au moins 6 mois. Exclusion : ATCD de trouble endocrinien, TT hormonal, pathologie uro-génitale (chir ou pas), maladie systémique qui impacte taux hormonaux, alcool, troubles psychiatriques. Nombre crises convulsives dans les 12 mois avant : épilepsie bien contrôlée (pas de crise dans les 12 mois avant) et mal contrôlée (au moins 1 crise dans les 12 mois). Examen testiculaire par le même urologue pour patients et témoins. En cas de besoin, écho scrotale. Spermogramme pour 24 sous valproate, 20 sous CBZ et 29 contrôles (pas de recueil possible pour les autres). Normes OMS 2010. Questionnaires pour index de fonction érectile (IIEF-5).	Pas de ≠ âge entre traités et témoins Dosages hormonaux chez patients sous valproate par rapport aux témoins : - BAT (bioactive testostérone)/BAE (bioactive estradiol) ↓ (p< 0,001) - Testostérone libre ↓ significativement pour valproate - ↑ significative de DHEAS (p=0,014) - SHBG ↑ (NS) - LH, FSH, PRL : NS Spermogrammes : - Numération, mobilité, formes atypiques, taille testicules : NS - ↓ volume séminal Fonction érectile : ↓ scores significatif Discussion : valproate inhibiteur des UGT dont UGT2B15 impliqué dans métabolisme des androgènes et estrogènes. Le valproate pourrait ↑ testostérone et estradiol en inhibant le métabolisme des stéroïdes sexuels. Cependant ceci n'est pas retrouvé par tous les auteurs…
Zhao *et al.* (2018)	Revue de la littérature et méta-analyse	Exposés : 12O hommes adultes (> 18 ans - < 65 ans) épileptiques (épilepsie validée	Doses valproate : posologies toutes dans le range thérapeutique de valproate. Durée de traitement par valproate : 3 mois à 2 ans.	Sous valproate: DHEAS ↑ (SMD = 0,20, -0,06 à 0,45; p=0,126; NS) Hétérogénéité I2 > 50% pour tous les autres facteurs, donc random effect model est appliqué. FSH ↓ significative (SMD = -1,33 ; -2,60 à -0,07 ; p = 0,039)

	sur les **effets hormonaux du** valproate **chez l'homme épileptique** traité (6 études sélectionnées, 4 en Asie, 4 en Europe (1999-20103). Chine	par neurologue) et traités valproate Témoins : hommes sains (n =187) Pas de ≠ âge entre 2 groupes.	Paramètres étudiés : Etudes des taux sériques de LH, FSH, SHBG, testostérone, DHEAS* et ADION Pas de ≠ de type d'épilepsie entre les études.	Testostérone ↓ significative (SMD = -0,45 ; -0,87 à -0,03 ; p = 0,038) LH ↓ (SMD = -0,71 ; -1,49 à 0,07 ; NS) SHBG et ADION ↑, mais NS. Pas de biais de publication sauf pour FSH (p = 0,049). Signification clinique : valproate augmente la synthèse de GABA et diminue le métabolisme du GABA. Ceci favorise l'effet inhibiteur du GABA. L'augmentation du GABA sérique pourrait avoir effet feed back négatif sur la LH et FSH chez les mâles épileptiques traités. Par ailleurs, les neurones GABA régulent la noradrénaline qui peut agir directement sur la modulation de LH et FSH sérique et aboutit à leur diminution et modification de l'axe hypothalamo hypophysaire. Leur diminution entraîne une diminution production de testostérone avec altération spermatogenèse, des fonctions érectiles et de libido. Rôle de l'épilepsie en particulier temporale sur fonction de reproduction masculine évoquée, indépendamment du traitement.

CBZ: carbamazepine; TPM: topiramate; PB: phénobarbital ; OXC: oxcarbamzépine ; LEV: levetiracetam ; ADION : androstènedione ; DHEA : déhydroépiandrostènedione ; DHEAS : déhydroépiandrostènedione sulfate ; E2 : estradiol ; SHBG : sex hormone binding globulin ; PRL : prolactine ; IGF : insulin-like growth factor ; FSH : Follicle Stimulating Hormone; LH : Luteinizing Hormone ; T : testostérone ; fT : testostérone libre ; spz : spermatozoïde ; GnRH : Gonadotropin-Releasing Hormone ; UGT : Glucuronyl transferases ; BAT : bioactive testostérone ; BAE : bioactive estradiol ; NS : non significatif ; SMD : Standardized Mean Difference

* DHEAS est précurseur de ADION, et indique la charge androgénique d'un homme. Il se transforme en testostérone, dihydrotestostérone et ADION (qui se transforme en testostérone et dihydrotestostérone).

Annexe 11 : Synthèse des études épidémiologiques mettant en évidence une relation dose-réponse entre l'exposition au valproate et les effets sur la fertilité féminine

Référence	Type d'études Pays	Population	Exposition	Résultats
Qadri *et al.* (2018)	Inde	Femmes bipolaires (n = 200, âgés de 15-45 ans ; dont 59 exposées au valproate au moment de l'étude	Durée moy du traitement : 3,6 ± 4,36 ans. Évaluation : endocrinologique Si problèmes de règles ou signes de SOPK, bilan hormonal : LH, FSH, PRL, T en phase folliculaire précoce.	23% (46/200) ont diagnostic de SOPK (4-8% population générale). 19,2% des SOPK ont été exposées dans leur antécédent au valproate, 27,9% n'ont pas cet antécédent (p = 0,15). Durée valproate plus longue chez non SOPK / SOPK. AEDs sauf valproate sont inducteurs enzymatiques et traitent peut-être aussi le SOPK en métabolisant la testostérone et pas le valproate. 45% (90/200) ont troubles des règles. 48,8% ont antécédente de prise de valproate 27% SOPK à l'écho. IMC > 25 : 54%, quel que soit le traitement Pas de ≠ de prévalence SOPK entre ≠ traitements Pas de rôle des traitements, mais rôle possible de la pathologie sur axe hypothal/hypophysaire ? Rôle de l'âge à l'introduction du traitement ?: plus jeune ↑ SOPK Pas de relation effet-dose valproate
Sidhu *et al.* (2018)	Etude prospective ouvert Inde	Exposés : épileptiques 12-40 ans sous valproate (n=34) ou LTG (n=32) Cycles réguliers avant traitement, réglées depuis au moins 2 ans. Pas de troubles avant traitement.	Dose valproate monothérapie : 750 mg/j (250 x3/j) la 1ère semaine, puis 1000 mg/j la semaine suivante. Objectif : 1000-2000 mg/j. Dose médiane: 1240 mg/j (400-2000) Sévérité épilepsie et fréquence crises identiques dans 2 groupes. Évaluation : 6 mois et 12 mois après introduction du traitement Certaines sous valproate ont été changées pour LTG (prise de poids et alopécie) et évaluées 2 fois dans les 6 mois qui suivent	↑ testostérone à 6 mois (p=0,03) et à 12 mois (p=0,01). Hirsutisme sous valproate > LTG (p=0,06), ↑ troubles règles (p=0,02) et ↑ SOPK (p=0,001). Avant valproate, 32% obèse, après : 47% (p=0,03). Corrélation positive entre obésité (IMC>25) et troubles règles (p=0,006), testostérone (p=0,002) et SOPK (p=0,03). Substitution valproate par LTG réduit taux moyens de testostérone (p=0,005) et poids corporel à 6 mois (p=0,01). ↑ résistance insuline pdt valproate. Relation effet-dose non étudiée.

			Même groupe que Sidhu *et al.* (2017)	
Verrotti *et al.* (2016)	Revue littérature sur valproate et reproduction	/	/	Troubles endocriniens de reproduction décrits chez ♀ épileptiques. Cause : épilepsie et AEDs car connections entre axe hypothalomo-hypophysaire et système limbique. Valable surtout dans épilepsies temporales. Altérations hormonales : ↓ LH et FSH avec ↓ estrogènes et ↑ testostérone. Mécanisme : stimulation androgènes directement sur ovaires et diminution métabolisme hépatique. ↑ SHBG et androgènes. A contrario 2 études ne retrouvent pas de modification androgènes / LTG. Troubles menstruels (59% sous valproate pour Isojarvi) mais ↑ chez épileptiques d'une manière générale. Hirsutisme, hyperandrogénisme et adiposité ↑ sous valproate (Rauchenzauer), mais pas de troubles menstruels. ↑ SOPK sous valproate (10-20% / 5-6% pop gale). OPK et SOPK Plutôt en début de TT et chez plus jeunes. Résistance insuline (↓ IGF-BP1 sous valproate) Bipolaires peut-être moins d'effets sur reproduction.
Viswanathan *et al.* (2016)	Etude prospective Inde sud	<u>Exposés</u> : 190 femmes (18-45 ans) épileptiques dont 40 sous valproate, 50 sous CBZ et 30 sous PB ou bipolaires dont 20 sous valproate <u>Témoins</u> : 40 épileptiques non traitées	Monothérapie <u>Dose</u> : aucune notion sur les doses <u>Durée moy de traitement</u> : 3,5 ans	Troubles menstruels chez 27,4% de toutes les patientes, dont oligoménorrhée chez 55,8%. Plus de troubles des règles (45%), de PCO et de SOPK (ovaires polykystiques+ hyperandrogénisme ou oligo/anovulation) sous valproate / population générale (p=0,05) et autres antiépileptiques (p=0,02). Pas de ≠ entre valproate et épileptiques non traitées. Obésite plus fréquente sous valproate (p=0,0043) OR=2,11 / autres traiteents Serait réversible à l'arrêt du traitement Pas de notion d'effet-dose
Zhang *et al.* (2016)	Méta-analyse	Femmes bipolaires sous valproate (n = 143) <u>Témoins</u> : non traitées	<u>Dose</u> : pas notion de dose Recherches sur troubles menstruels, ovaires polykystiques, SOPK (critères de Rotterdam : troubles menstruels, hyperandrogénie clinique et/ou biologique, OPK à l'échographie), troubles endocriniens de reproduction	SOPK significativement ↑ sous valproate (OR = 6,74 ; $IC_{95\%}$ = 1,66-27,32), et hyperandrogénie (OR = 2,02 ; $IC_{95\%}$ = 1,11-3,65)/non valproate traitées (mais résultat pas solide après analyse de sensibilité). NS pour OPK, troubles menstruels/ non VPA traitées. Il y aurait plus de SOPK sous valproate chez épileptiques (24,1%)/bipolaires. Pas de notion d'effet-dose. Mono et polythérapie : résultats pas possibles à comparer même si tendance à hyperandrogénie avec polythérapie.

Reynolds-May *et al.* (2014)	Etude des fonctions reproduction chez bipolaires /témoins USA	Exposés : 103 femmes bipolaires (18-45 ans) Témoins : 36 femmes en bonne santé	Pas d'étude des traitements spécifiquement	Pas de ≠ pour troubles menstruels ou nombre cycles ovulatoires / témoins. Dosages hormonaux : pas de ≠ Antipsychotiques atypiques : peut-être ↑ troubles règles en cours ou avant étude, à confirmer.
Goldberg-Stern *et al.* (2014)		Exposés : femmes épileptiques (âge médian 11,5 ± 3,3 ans) dont 42 sous valproate	Dose valproate: 13,1 ± 7,0 mg/kg/j Paramètres étudiés : Examen clinique, dosages hormonaux et écho pelvienne avant, à 6-12 mois après début traitement et à la dernière visite en neurologie sous traitement	Pas de changements de taille, IMC, glucose, insuline ou lipides et profile endocrinologique de la 1ère à la dernière visite ; TSH moyenne ↑ significativement entre 1ère et dernière visite sous valproate. Taux de SOPK clinique sous valproate (11%) non significatif / témoins bonne santé (5-10%). Conclusion : pas d'effet du valproate sur poids, statut métabolique et fonction endocrine après 3,2 ans de traitement de filles épileptiques.
Hu *et al.* (2011)	Méta-analyse (11 études prospectives contrôlées 1990-2011)	Exposés : 556 épileptiques sous valproate 593 épileptiques autre AED 120 épileptiques non traitées Témoins : n = 329	Dose valproate: Aucune analyse sur la dose. Etude du risque de SOPK	Sur 10 études: SOPK pour valproate OR = 3,05 ($IC_{95\%}$ = 2,09-4,43; p<0,05) Résultats ≠ selon les définitions : ↑SOPK pour 4 études : hyperandrogénisme et/ou hyperandroginémie, oligoovulation Pour 2 études : polykystose ovarienne à l'écho, ↑ testostérone et cycles irréguliers En poolant critères du SOPK : valproate ↑ ovaires polykystiques (6 études (OR = 1,94 ; $IC_{95\%}$ = 1,28-2,95) / autres AEDs et témoins (4 études ; p<0,05) Valproate ↑ hyperandrogénisme / non valproate (5 études) (p<0,05 ; OR = 2,35 ; $IC_{95\%}$ = 1,57-3,53) et valproate ↑ troubles menstruels (7 études) (OR = 1,64 ; $IC_{95\%}$ = 1,19-2,25 ; p<0,05) Conclusion ; risque d'environ 1,95 fois plus de SOPK sous valproate / autres AEDs ; Mono ou polythérapie. Problème de définition du SOPK. Rôle de l'épilepsie elle-même.
Bilo et Meo (2008) cité dans Nanau et Neuman, 2013	Revue de la littérature		/	SOPK plus fréquent chez épileptiques / bipolaires sous valproate

OR : odds ratio ; AED : médicament antiépileptique ; SOPK : syndrome des ovaires polykystiques ; LTG : lamotrigine ; CBZ: carbamazepine; PB: phénobarbital ; SHBG : sex hormone binding globulin ; PRL : prolactine ; FSH : Follicle Stimulating Hormone; LH : Luteinizing Hormone ; T : testostérone ; IGF-BP : insulin-like growth factor binding protein ; PCO : prevalence of polycystic ovary

Annexe 12 : Synthèse des études expérimentales de fertilité par voie orale

Références	Espèce (nombre)	Protocole d'exposition	Doses (mg/kg/j)	Effets observés	LOAEL / NOAEL (mg/kg/j)
Snyder et Badura (1995)	Souris DBA/2J (n =7-9/sexe/temps d'échantillonnage)	Exposition à partir du sevrage à l'âge de 2 semaines (sacrifice à 4, 6 ou 8 semaines)	0, environ 17 (eau de boisson *ad libitum,* consommation 6-8 mL/j) Dose augmentée pendant l'expérimentation	Mâles : quel que soit le moment du sacrifice - ↓ significative du poids des testicules - ↓ significative taux de maturation du squelettique (indexé sur longueur de l'humérus) - Pas modification taux d'hormones et du poids corporel - Analyses histologiques du tissu gonadique : ↓ significative taux de spermatogenèse Femelles : - ↓ significative du poids utérus (4 et 6 semaines) - ↓ significative densité des follicules atriaux et corps jaunes (4 semaines) sans différences entre les niveaux de FSH ou de PRL - Pas de modification du le poids corporel - ↓ significative longueur de l'humérus → Les auteurs concluent que l'administration chronique de valproate retarde la maturation reproductive et squelettique chez les souris génétiquement prédisposées à l'épilepsie. **Les experts de l'Anses émettent des doutes sur les résultats de cette étude du fait de l'absence de groupe témoin, et que les doses aient été augmentées au cours de l'expérimentation du fait de l'augmentation du poids corporel et la tolérance des effets.**	
Anonyme, Étude industrielle (1999) et ECHA site disséminé	Rats CD (♂ : n = 10/dose et ♀ : 20/dose)	♂ : 60 jours avant l'accouplement jusqu'au 20e jour de la période d'accouplement ♀: 14 jours avant l'accouplement à 21 jours post-partum (Sacrifice : 13 GD et 21 jours post-partum) (intra-gastrique)	0, 65, 150 et 350 (équivalent à 75, 172 et 402 de valproate de sodium)	65 et 150 mg/kg /j : légère ↓ gain de poids corporel des nouveau-nés ≥ 150 mg/kg/j : ↓ nombre de sites d'implantation, liée à une ↑ pertes pré-implantatoires 350 mg/kg/j : faible ↓ nombre moyen de nouveau-nés par portée, ↑ mort prématurée des nouveau-nés (morts de tous les nouveau-nés à PND4) Pas d'effet sur capacités reproductrices des mâles et femelles	

Anonyme, Étude industrielle (1999) et ECHA site disséminé	Rats Long Evans (n = 112 ♀ ; 50 témoins, 20/groupe aux 2 plus faibles doses, 22 à 350 mg/kg/j)	♂ : Aucun traitement 20-22 ♀ : 14 jours avant l'accouplement à 21 jours post-partum 10 portées de chaque lot traité échangées avec des portées du lot témoin pour vérifier si les effets résultaient d'une toxicité pré- ou post-natale	0, 65, 150 et 350	350 mg/kg/j : ↓ % femelles gestantes et parturition retardée, ↓ taux de survie des nouveau-nés Dans les portées non transférées à d'autres groupes : - ↓ taux de survie des nouveau-nés après 21 jours (80, 94 et 79 % à 0, 65 et 150 mg/kg/j, respectivement ; à 350 mg/kg/j 16 et 7 % après 24 h et 4 jours, respectivement - 350 mg/kg/j : ↓ gain de poids corporel des nouveau-nés PND21 Dans les portées transférées à d'autres groupes : - 350 mg/kg/j : 57 % des nouveau-nés vivants 24 h après le transfert au groupe témoin, 39 % après 4 jours - Survie de 5,6 % des nouveau-nés témoins nourris par des femelles traitées avec 350 mg/kg/j	NOAEL = 150
ECHA site disséminé	Rats CD-1 femelles (n = 20/dose)	PND15-21 (gavage)	0, 65, 150 et 350	≥ 65 mg/kg/j : retard de la mise bas Pas de modification du nombre de nouveau-né par portée, de la mortalité, croissance et survie post-natale	LOAEL = 65
Bairy *et al.* (2010)	Rats Wistar mâles (n = 6/groupe/dose/temps d'échantillonnage, soit 144 répartis dans 24 groupes de 6 rats)	♂: 60 jours (sacrifiés à la fin des 2e, 4e, 5e, 7e, 10e et 15e semaines après la dernière exposition)	0, 200 et 400	Dès 200 mg/kg/j : - ↓ compte spermatique dès 2e semaine jusqu'à 7e semaine. Récupération complète à la 15e semaine - ↓ motilité spermatique dès 2e semaine jusqu'à 7e semaine. Récupération complète à la 10e semaine - ↑ % spermatozoïdes anormaux de façon dose-dépendante de 4e semaine à 7e semaine. Récupération complète à la 10e semaine - Détachement des cellules épithéliales dans la lumière des tubules séminifères, présence de vacuoles dans les testicules 400 mg/kg/j : ↑ diamètre des tubules séminifères la 2e semaine puis ↓ les 4 à 7e semaine. Récupération complète à la 15e semaine **Le valproate de sodium provoque des changements réversibles sur la motilité spermatique, le nombre de spermatozoïdes, la morphologie et la cytoarchitecture des testicules**	LOAEL = 200
Cansu *et al.* (2011)	Rats Wistar (n=14/groupe)	90 jours (gavage)	0, 300	↓ poids relatif des testicules ↓ non significative du nombre de spermatogonies, spermatocytes au stade pachytène et de spermatocytes ronds ↑ nombre de cellules apoptotiques et l'immunoréaction à p53 et ↓ expression du TGF-b1 ➔ traitement par valproate de la prépuberté à l'âge adulte a un effet significatif négatif sur la spermatogenèse, en réduisant	

				le poids des testicules et en augmentant le poids des testicules	
Kutlu *et al.* (2012)	Rats Wistar mâles prépubères	30 jours (gavage)	0 et 300	<u>Propriétés antiangiogéniques et antifibrogènes</u> - ↓ score immunohistochimique HSCORE pour le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) et facteur de croissance transformant (TGF-β1) - ↑ score immunohistochimique HSCORE pour iNOS (oxyde nitrique synthase inductible) - Niveau réduit de collagène dans le corps caverneux <u>Apoptose</u> : ↑ intensité de l'étiquetage de caspase-3 et -9 L'administration de valproate de la prépuberté à l'âge adulte a entraîné une augmentation de l'apoptose et une détérioration du rapport muscle lisse/collagène du corps caverneux du rat.	
Filgueiras *et al*. (2013)	Rats Long-Evans	PND4 à PND10	0, 200 mg/kg/j de valproate de sodium	Objectif : étude si l'exposition au valproate au cours d'une période de croissance cérébrale nuit à l'apprentissage spatial des rats juvéniles. À PND23 et PND30, la performance du labyrinthe aquatique de Morris (Morris water maze performance) a été évaluée pendant 6 jours consécutifs. Chez les rats qui ont commencé leurs tests à PND23, altération de la vitesse de nage et de la performance d'apprentissage et de mémoire. Aucune différence entre le valproate et les témoins testés de PND30 à 35. Ces résultats suggèrent que les déficits neurocomportementaux causés par l'exposition au valproate pendant la poussée de croissance du cerveau sont transitoires	

PRL : prolactine ; FSH : Follicle Stimulating Hormone; LH : Luteinizing Hormone ; GD: gestation day; PND: post-natal day; VEGF : facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (Vascular endothelial growth factor) ; iNOS : oxyde nitrique synthase inductible

Annexe 13 : Synthèse des études épidémiologiques mettant en évidence une relation dose-réponse entre l'exposition au valproate en monothérapie et les malformations congénitales majeures

<table>
<tr><th>Référence</th><th>Type d'études</th><th>Population</th><th>Exposition</th><th>Résultats</th></tr>
<tr><td colspan="5">Etudes de cohorte issues de registres</td></tr>
<tr><td colspan="5">European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy ou EURAP (45 pays d'Europe, Océanie, Asie, Australie, Amérique Latine et Afrique)</td></tr>
<tr><td>Tomson et al. (2011)</td><td>Cohorte observationnelle</td><td>14461 grossesses dans le registre EURAP, 4 540 grossesses incluses dans l'étude dont 1010 exposées au valproate

<u>Témoins</u> : femmes exposées à la lamotrigine</td><td>Données de suivi obtenues, par le médecin, au début de la grossesse, à chaque trimestre, à la naissance et 1 an après la naissance.

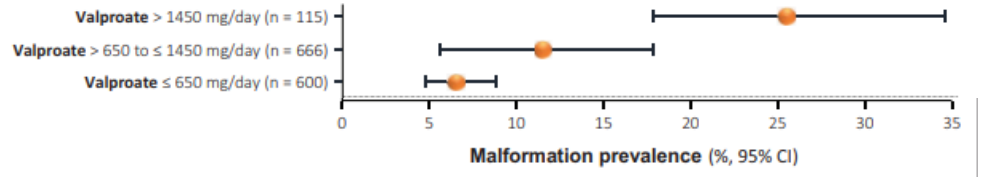
Exposition au moment de la conception.</td><td>
<table>
<tr><th>Taux de MCM ($IC_{95\%}$)</th><th><700 mg/j (n = 431)</th><th>≥700 - <1 500 mg/j (n = 480)</th><th>≥1 500 mg/j (n = 99)</th></tr>
<tr><td>MCM observées jusqu'à 2 mois après naissance</td><td>4,2% (2,49 – 6,52)</td><td>9,0% (6,56 – 11,88)</td><td>23,2% (15,33 – 32,79)</td></tr>
<tr><td>MCM observées jusqu'à 12 mois après naissance</td><td>5,6% (3,6 – 8,17)</td><td>10,4% (7,83 – 13,5)</td><td>24,2% (16,19 – 33,89)</td></tr>
</table>
<table>
<tr><th>Types de MCM</th><th><700 mg/j (n = 431)</th><th>≥700 - <1 500 mg/j (n = 480)</th><th>≥1 500 mg/j (n = 99)</th></tr>
<tr><td>Cardiaques</td><td>5 (1%)</td><td>10 (2%)</td><td>7 (7%)</td></tr>
<tr><td>Fentes oro-faciales</td><td>3 (1%)</td><td>1 (0%)</td><td>/</td></tr>
<tr><td>Hypospadias</td><td>3 (1%)</td><td>9 (2%)</td><td>5 (5%)</td></tr>
<tr><td>Anomalies du tube neural</td><td>2 (1%)</td><td>7 (2%)</td><td>2 (2%)</td></tr>
<tr><td>Polydactylie</td><td>1 (0%)</td><td>4 (1%)</td><td>/</td></tr>
<tr><td>Rénales</td><td>2 (1%)</td><td>3 (1%)</td><td>/</td></tr>
<tr><td>Autres</td><td>8 (2%)</td><td>12 (3%)</td><td>3 (3%)</td></tr>
<tr><td>Multiples</td><td>/</td><td>4 (1%)</td><td>7 (7%)</td></tr>
<tr><td>Pas d'anomalies fœtales</td><td>407 (94%)</td><td>430 (90%)</td><td>75 (76%)</td></tr>
</table>
<u>Risque de MCM</u>
- <u>en comparaison avec la lamotrigine (<300 mg/j) (+ faible taux de MC)</u>
<700 mg/j : OR = 2,8 ($IC_{95\%}$ =1,46 – 5,3)
≥700 - <1 500 mg/j : OR = 5,8 ($IC_{95\%}$ = 3,27 – 10,13)
≥1 500 mg/j : OR = 16,1 ($IC_{95\%}$ = 8,22 – 31,54)

- <u>en comparaison avec le plus faible intervalle de dose du valproate</u>
≥700 - <1 500 mg/j vs <700 mg/j : OR = 2,1 ($IC_{95\%}$ = 1,25 – 3,43)
≥1 500 mg/j vs <700 mg/j : OR = 5,8 ($IC_{95\%}$ = 3,07 – 10,92)
</td></tr>
</table>

<table>
<tr>
<td>Tomson et al. (2015a)</td>
<td>Cohorte observationnelle</td>
<td>Grossesses dans le registre EURAP (20/06/1999-24/05/2013) → 1224 femmes épileptiques exposées au valproate

<u>Témoins</u> : femmes exposées à la lamotrigine</td>
<td></td>
<td>
<u>Fréquence de MCM chez des femmes exposées au valproate en monothérapie</u> (n = 1 224)
- 814 ± 378 mg/j (moy) : 10,0% ($IC_{95\%}$ = 8,4-11,8) (n = 122)
- Dose moy pour les grossesses aboutissant à MCM : 992 ± 489 mg/j
- Dose moy pour les grossesses n'aboutissant à MCM : 794 ± 359 mg/j

<u>Fréquence de MCM chez des femmes exposées au valproate en monothérapie</u> (n = 1 224)
- <700 mg/j : 5,9% ($IC_{95\%}$ = 4,2-8,3) (n =31/522)
- ≥700 - <1 500 mg/j : 11,0% ($IC_{95\%}$ = 8,8-13,8) (n =66/598)
- ≥1 500 mg/j : 24,0% ($IC_{95\%}$ = 16,8-33,1) (n =25/104)
<table>
<tr><th>Dose (mg/j)</th><th>Exposées</th><th>Cardiaque</th><th>Fentes orales</th><th>Hypospadias</th><th>Tube neural</th><th>Polydactylie</th><th>Multiple</th><th>Autres</th></tr>
<tr><td><700</td><td>522</td><td>1,5% (8)</td><td>0,6% (3)</td><td>0,8% (4)</td><td>0,4% (2)</td><td>0,2% (1)</td><td>0,4% (2)</td><td>2,1% (11)</td></tr>
<tr><td>≥700 - <1 500</td><td>598</td><td>2,2% (13)</td><td>0,2% (1)</td><td>2,0% (12)</td><td>1,5% (9)</td><td>1,0% (6)</td><td>1,0% (6)</td><td>3,2% (19)</td></tr>
<tr><td>≥1 500</td><td>104</td><td>6,7% (7)</td><td>0</td><td>4,8% (5)</td><td>1,9% (2)</td><td>0</td><td>7,7% (8)</td><td>2,9% (3)</td></tr>
<tr><td>Total</td><td>1 224</td><td>2,3% (28)</td><td>0,3% (4)</td><td>1,7% (21)</td><td>1,1% (13)</td><td>0,6% (77)</td><td>1,3% (16)</td><td>2,7% (33)</td></tr>
</table>
</td>
</tr>
<tr>
<td>Tomson et al. (2018)</td>
<td>Cohorte observationnelle longitudinale et prospective</td>
<td>Femmes exposées au valproate en monothérapie en cours de grossesse avant 16 SA (n = 1380)

21 875 grossesses dans le registre EURAP (20/06/1999-20/05/2016) → 7 355 femmes épileptiques exposées aux 8 principaux antiépileptiques inclues dont 1 380 exposées au valproate</td>
<td></td>
<td>
<u>Malformations congénitales majeures de la naissance jusqu'à 12 mois</u>
<table>
<tr><th>Dose (mg/j)</th><th>Nombre grossesses exposées</th><th>Nombre de MCM</th><th>Prévalence MCM ($IC_{95\%}$)</th><th>p-value</th></tr>
<tr><td>100-3 000</td><td>1381</td><td>142</td><td>10,3% (8,8-12,0)</td><td></td></tr>
<tr><td>100 - ≤650</td><td>600</td><td>38</td><td>6,3% (4,5 – 8,6)</td><td><0,0001</td></tr>
<tr><td>>650 - ≤ 1 450</td><td>666</td><td>75</td><td>11,3% (9,0 – 13,9)</td><td></td></tr>
<tr><td>>1 450– 3 000</td><td>115</td><td>29</td><td>25,2% (17,6–34,2)</td><td></td></tr>
</table>


<u>Risque de malformations congénitales</u>
- <u>en comparaison avec LTG (<325 mg/j) (+ faible taux de MC)</u>
≤650 mg/j : 2,7 ($IC_{95\%}$ = 3,11 – 7,18 ; p value = 0,0002)
>650 - ≤1 450 mg/j : OR = 4,72 ($IC_{95\%}$ = 3,11 – 7,18 ; p value = 0,0002)
- <u>en comparaison avec le plus faible intervalle de dose du valproate</u>
</td>
</tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td></td><td><u>Témoin</u> : femmes exposées à la LTG</td><td></td><td>>650-≥1 450 vs ≤650 mg/j : OR = 1,75 ($IC_{95\%}$ = 1,12 – 2,73 ; p value = 0,0147)
>1 450 vs ≤650 mg/j : OR = 5,0 ($IC_{95\%}$ = 2,79 – 8,97 ; p value = 0,0002)
≥1 450 vs >650-≤1 450 mg/j : 2,86 ($IC_{95\%}$ = 1,67 – 4,89 ; p value = 0,0002)</td></tr>
<tr><td colspan="5">Australia Register of Antiepileptic Drugs in Pregnancy (ARAP) (inclus dans EURAP)</td></tr>
<tr><td>Vajda et al. (2006)</td><td>Cohorte prospective et rétrospective</td><td>630 femmes dont 113 exposées au valproate en monothérapie</td><td>Dose de valproate prise par la mère au cours du 1er trimestre</td><td><u>Incidence des MCM par rapport aux fœtus non exposés</u>
< 1 100 mg/j : 5,4% (n = 4/74)
> 1100 mg/j : 38,5% (n = 15/39)

<u>Dose moyenne de valproate en relation avec</u> :
- la présence de MCM (n = 19) : 1 880 ± 1 104,822 mg/j
- l'absence de MCM (n = 94) : 970 ± 533,3662 mg/j</td></tr>
<tr><td>Vajda et al. (2012)</td><td>Cohorte prospective</td><td>234 femmes enceintes exposées au valproate en monothérapie (1999→01/2010)

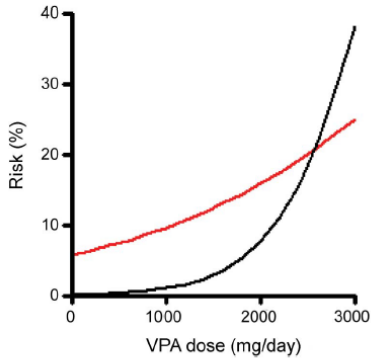
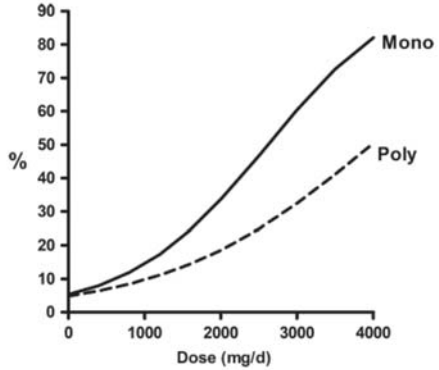
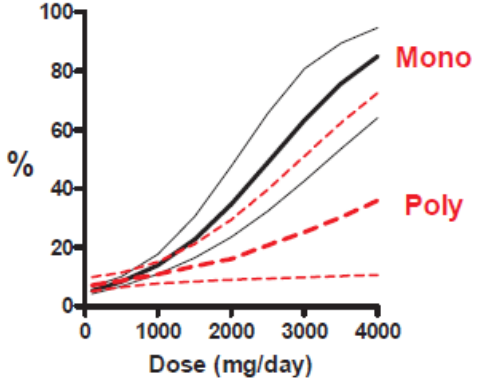
<u>Témoins :</u> grossesses non exposées aux AED au moins au 1er trimestre (n = 127)</td><td></td><td><u>Taux de MCM :</u> valproate: 14,5% ; Femmes enceintes épileptiques non traitées : 3,15% → OR = 5,23, $IC_{95\%}$ = 1,81-15,09

<table>
<tr><td>Dose (mg/j)</td><td>0</td><td>500</td><td>1 000</td><td>1 500</td><td>2 000</td><td>2 500</td><td>3 000</td></tr>
<tr><td>Taux MCM</td><td>4,6%</td><td>7,9</td><td>13,4</td><td>21,9</td><td>33,5%</td><td>47,6%</td><td>62,1%</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>Vajda et al. (2013c)</td><td></td><td>436 grossesses exposées au valproate dont 262 en monothérapie (1999 à 2012)

<u>Témoins</u> : grossesses on exposées aux AED au moins au 1er trimestre de grossesse (n = 147)</td><td></td><td>37 malformations Parmi les 262 grossesses exposées au valproate (14,12%)

Dose moyenne de valproate en monothérapie prise au cours du 1er trimestre :
- Chez femmes exposées au valproate
o avec MCM : 1 432 ± 973 mg/j
o sans MCM : 870 ± 541 mg/j
- plus élevée chez les mères dont la progéniture était atteinte de spina bifida (2000 ± 707 vs 1257 ± 918 mg/j) et d'hypospadias (2417 ± 1320 vs 1235 ± 715 mg/j) (les deux p <0,05).

<table>
<tr><th>Types de malformation</th><th>Nombre</th><th>Dose (mg/j)</th></tr>
<tr><td>Spina bifida</td><td>8</td><td>2 000 ± 707</td></tr>
<tr><td>Autres malformations sur le SNC</td><td>5</td><td>740 ± 498</td></tr>
<tr><td>Fente palatine/labiale</td><td>5</td><td>880 ± 476</td></tr>
<tr><td>Hyposapdias</td><td>6</td><td>2 417 ± 1 323</td></tr>
<tr><td>Malformations cardiaques</td><td>11</td><td>1 527 ± 1 323</td></tr>
<tr><td>Toutes autres malformations que celles déjà listées</td><td>24</td><td>1 250 ± 820</td></tr>
<tr><td>Toutes les malformations sauf hypospadias et spina bifida</td><td>19</td><td>1 083 ± 715</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

				Figure 1 Relation of risk of spina bifida and all other malformations to VPA dose  Logistic regression lines for risk of malformation on valproate (VPA) dose for spina bifida (black line) and all other malformations except spina bifida and hypospadias (red line). The respective regression equations are logit risk = −6.50490 + 0.002006 dose, $p \leq 0.0001$; and logit risk = −2.80731 + 0.000569 dose, $p = 0.0251$.
Vajda *et al*. (2019b)		501 grossesses exposées au valproate dont 290 en monothérapie <u>Témoins</u> : 101 femmes enceintes épileptiques avec arrêt du traitement avant la grossesse		Taux MCM : 14,8%  **FIGURE 1** Regressions for risk of malformed foetus on valproate dose in monotherapy, and as a component of AED polytherapy 
Kerala (India) Regsitry of Epilepsy and Pregnancy (inclus dans EURAP)				
Thomas *et al*. (2017)	Cohorte prospective	Inclusion de toutes les grossesses dont l'issue est connue dans ce registre	Plus forte dose journalière utilisée au cours	RR de MCM par rapport aux témoins : - Externes : RR =2,6 ($IC_{95\%}$ = 1,30–5,20) - Internes : RR = 1,61 ($IC_{95\%}$ = 0,85-3,05)

<table>
<tr><td></td><td></td><td>d'avril 1998 à décembre 2013 (n = 1 688 fœtus issues de 1 622 naissances)

<u>Exposées au valproate:</u> 268 ♀

<u>Témoin interne</u> : 252 ♀ épileptiques non traitées au 1er trimestre

<u>Témoin externe</u> : 319 ♀ non épileptiques et non exposées à un AED au 1er trimestre</td><td>du 1er trimestre de grossesse</td><td>24 MCM pour 268 femmes exposées au valproate en monothérapie (9%)
<table>
<tr><td rowspan="2">Dose (mg/j)</td><td colspan="2">Témoin</td><td rowspan="2">200</td><td rowspan="2">400</td><td rowspan="2">600</td><td rowspan="2">800</td><td rowspan="2">1 000</td><td rowspan="2">1 200</td><td rowspan="2">1 400</td><td rowspan="2">1 600</td></tr>
<tr><td>externe</td><td>interne</td></tr>
<tr><td>Taux MCM (%)</td><td>3,45 ($IC_{95\%}$ 1,94–6,07)</td><td>5,6 ($IC_{95\%}$ 3,34–9,11)</td><td>8,7</td><td>2,0</td><td>9,4</td><td>11,8</td><td>22,2</td><td>100</td><td>50,0</td><td>50,0</td></tr>
</table>
<table>
<tr><td>Dose (mg/j)</td><td>≤400</td><td>401-800</td><td>>800</td></tr>
<tr><td>Taux MCM (%)</td><td>3,2% (4)</td><td>10,1% (12)</td><td>33,3% (8)</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td colspan="5">Finnish Medical Birth Registry and drug prescription databases (inclus dans EURAP)</td></tr>
<tr><td>Artama et al. (2005)</td><td>Cohorte</td><td>857 patientes utilisant des AED pendant le 1er trimestre sur la période 01/01/1991-31/12/2000 (1 411 naissances) dont 263 du valproate en monothérapie

<u>Témoins</u> : mères épileptiques non traitées pendant le 1er trimestre de grossesse (n = 561 mères, 939 naissances)</td><td>Dose administrée au 1er trimestre de grossesse issue des dossiers médicaux des mères</td><td>Taux de MC = 10,7% (n = 28/263)
<table>
<tr><th>Dose (mg/j)</th><th>Nbr naissance avec malformations</th><th>Prévalence (pour 1 000 naissances)</th><th>OR</th><th>$IC_{95\%}$</th></tr>
<tr><td>Pas AED</td><td>26</td><td>27,7</td><td>1</td><td>Référence</td></tr>
<tr><td>valproate</td><td>28</td><td>102</td><td>4,18</td><td>2,31-7,57</td></tr>
<tr><td>≤1 500</td><td>23</td><td>95</td><td>3,68</td><td>1,97-6,86</td></tr>
<tr><td>>1 500</td><td>5</td><td>283</td><td>10,89</td><td>2,90-34,3</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td colspan="5">UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers (inclus dans EURAP)</td></tr>
<tr><td>Morrow et al. (2006)</td><td>Etude observationnelle prospective</td><td>715 femmes enceintes exposées au valproate (12/1996 → 31/05/2015) dont</td><td>Dose moy $_{avec\ MCM}$ = 1 053,5 mg/j
Dose moy $_{absence\ MCM}$ = 936 mg/j</td><td>
<table>
<tr><th>Dose maximum (mg/j)</th><th>Grossesses</th><th>Nombre MCM</th><th>Taux de MCM ($IC_{95\%}$)</th></tr>
<tr><td>Épilepsie non traitée</td><td>227</td><td>8</td><td>3,5% (1,8-6,8)</td></tr>
<tr><td>valproate</td><td>715</td><td>44</td><td>6,2% (4,6-8,2)</td></tr>
<tr><td><600</td><td>266</td><td>11</td><td>4,1% (2,3-7,3)</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

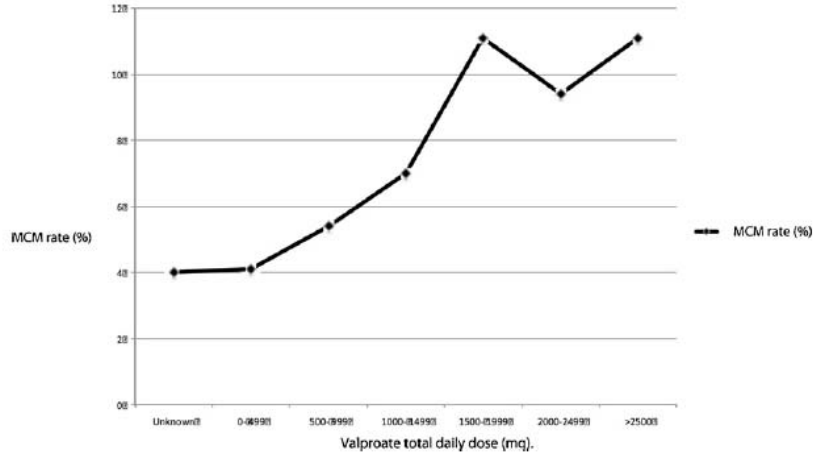
<table>
<tr><td></td><td></td><td>699 pour lesquelles la dose de valproate administrée est connue</td><td></td><td>
<table>
<tr><td>600 - 1 000</td><td>247</td><td>15</td><td>6,1% (3,7-9,8</td></tr>
<tr><td>> 1 000</td><td>186</td><td>17</td><td>9,1% (5,8-14,1)</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>Mawhinney et al. (2012)</td><td>Etude observationnelle prospective</td><td>1 109 grossesses exposées au valproate (12/1996→04/2010) dont 1085 dont la dose de valproate est connue</td><td>Doses issues des dossiers médicaux</td><td>
<table>
<tr><th>Dose journalière totale</th><th>nombre</th><th>Taux de MCM ($IC_{95\%}$)</th><th>Taux de MC mineures ($IC_{95\%}$)</th><th>Dose moyenne (mg) (SD)</th></tr>
<tr><td>Exposition totale</td><td>1085</td><td>6,7% (5,2-8,2)</td><td>7,7% (6,1-9,3)</td><td>939,6 (509,5)</td></tr>
<tr><td><1 000 mg</td><td>584</td><td>4,9% (3,1-6,7)</td><td>5,8% (3,8-7,7)</td><td>569,6 (196,7)</td></tr>
<tr><td>≥1 000 mg</td><td>501</td><td>8,9% (6,3-11,4)</td><td>9,1% (6,5-11,7)</td><td>1 362,4 (425,0)</td></tr>
</table>
Le risque de MCM augmente avec la dose journalière totale avec le risque aux doses ≥ 1 000 mg/j deux fois plus important par rapport aux doses < 1 000 mg/j (8,9% vs 4,9%, RR = 1,8 ; $IC_{95\%}$ = 1,1-2,9).


Fig. 1. MCM rate according to valproate total daily dose (mg).
</td></tr>
<tr><td>Campbell et al. (2014)</td><td>Etude observationnelle prospective</td><td>5206 ♀ enceintes exposées aux AED dont 1 290 exposées au valproate et 1220 dont l'exposition au valproate est connue (1996 → dec 2012)</td><td>Dose moy = 906,9 mg/j</td><td>Dose moy journalière de valproate significativement plus forte pour les nouveau-nés avec MCM par rapport à ceux sans MCM (1 031,2 mg vs. 897,9 mg, p = 0,02)
<table>
<tr><th>Dose (mg/j)</th><th>Grossesses</th><th>Nombre MCM</th><th>Taux de MCM ($IC_{95\%}$)</th><th>OR ($IC_{95\%}$)</th><th>p-value</th></tr>
<tr><td>0 - ≤600</td><td>476</td><td>24</td><td>5% (5,5-8,3)</td><td>1</td><td>/</td></tr>
<tr><td>>600 - ≤1 000</td><td>426</td><td>26</td><td>6,1% (4,2-8,8)</td><td>1,24 (0,69-2,17)</td><td>0,49</td></tr>
<tr><td>> 1 000</td><td>297</td><td>31</td><td>10,4% (7,4-14,4)</td><td>2,2 (1,2—3,82)</td><td>0,0045</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><td>inconnue</td><td>21</td><td>1</td><td>4,8% (0,9-22,7)</td><td>0,94 (0,12-7,31)</td><td>1,00</td></tr>
<tr><td>Total</td><td>1220</td><td>82</td><td>6,7 % (5,5-8,3)</td><td>/</td><td>/</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td colspan="5">ANSM-CNAM (EPI-PHARE) (France)</td></tr>
<tr><td>ANSM-CNAM (2018)</td><td>Cohorte rétrospective</td><td>Grossesses terminées entre 1/01/2011 et 31/03/2015 (n = 1 883 556 non exposées, 924 exposées au valproate en traitement contre l'épilepsie, 719 exposées au valproate pour le traitement des troubles bipolaires)</td><td>Expositions au valproate pendant la grossesse estimée via le nombre de boîte délivrée dans le mois précédant ou les 2 mois suivant la date de début de grossesse

<u>Dose moy</u> = épilepsie : 1064 mg/j (écart-type = 485,1 mg/j
Troubles bipolaires : 889,4 mg/j (écart-type 525,4 mg/j)</td><td>Risque de MCM
- 41 enfants atteints de MCM (44,4 pour 1 000) ont été identifiés parmi les enfants nés de grossesses exposées au valproate en monothérapie dans l'indication épilepsie (vs. 18 663 cas parmi les enfants nés de grossesses non exposées ; 9,9 pour 1 000).
<table>
<tr><td rowspan="2">OR (IC95%)</td><td colspan="3">Dose cumulée (mg)</td><td colspan="3">Dose moyenne journalière (mg/j)</td></tr>
<tr><td>< 18 000</td><td>18 000–<43 000</td><td>≥43 000</td><td><700</td><td>700 - <1 500</td><td>≥1 500</td></tr>
<tr><td>Epilepsie</td><td>1 (0,1-3,7)</td><td>3,1 (1,4-5,7)</td><td>8,1 (5,3-11,8)</td><td>0,5 (0-2,6)</td><td>5 (3,1-7,5)</td><td>8,9 (5-14,9)</td></tr>
<tr><td>Troubles bipolaires</td><td>2,6 (1,1-5,3)</td><td>1,7 (0,5-4,4)</td><td>2,4 (0,7-6,4)</td><td>2,9 (1,4-5,4)</td><td>1,9 (0,4-5,5)</td><td>1,5 (0,3-4,5)</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td colspan="5">North American AED Pregnancy resgistry (NAAPR) (USA, Canada)</td></tr>
<tr><td>Bromfield et al. (2008)</td><td>Etude observationnelle prospective</td><td>284 grossesses exposées au valproate enregistrées dans le NAAPR entre 1997 et 2007
30 cas de MCM</td><td>Doses au 1er trimestre évaluées par questionnaires téléphoniques et dossiers médicaux (disponibles dans 47,1%, n = 134/285)</td><td><u>Taux de MCM (observes avant 5 jours)</u> : 11% (n=30/284)
<u>Doses au cours du 1er trimestre de grossesse</u> :
- Toutes grossesses exposées au valproate (n = 282) : Médiane : 750 mg/j
- Grossesses exposées avec MCM (n = 30) : Moyenne : 1 075 mg/j (±518)
- Grossesses exposées sans MCM (n = 252) : Moyenne : 902 mg/j (±497)
<u>Risque MCM</u> :
- Forte tendance d'un + faible risque pour des doses <750 mg/j (5,5%) par rapport à ≥750 mg/j (15,1% ; p = 0,063)
- Risques aux doses > 1 100 mg/j = 16% vs 9% aux plus faibles doses (p = 0,11)</td></tr>
<tr><td>Hernández-Díaz et al. (2012)</td><td>Etude observationnelle prospective</td><td>323 ♀enceintes exposées au valproate en</td><td>Dose journalière moyenne pendant le 1er</td><td><u>Risque de MCM chez les femmes exposées au valproate (n = 323) par rapport aux femmes ne prenant d'antiépileptiques (n = 442) :</u> RR = 9,0 (IC95% = 3,4-23,3)</td></tr>
</table>

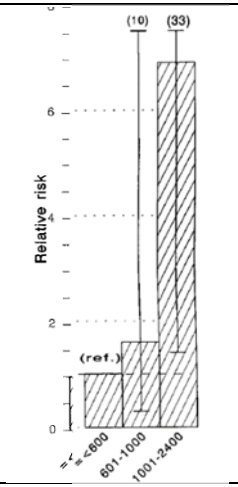
<table>
<tr><td></td><td></td><td>monothérapie pendant les 4 premiers mois lunaires après les dernières menstruations enregistrées dans le NAAPR entre 1997 et 2011

<u>Témoins</u> : 442 ♀ enceintes non épileptiques et non exposées aux AED</td><td>trimestre = 1 000 mg/j pour les grossesses avec MCM et de 750 mg/j pour celles sans MCM</td><td><u>Risque de MCM en fonction de dose (chiffres exactes issus Tomson et al., 2016)</u>
<table>
<tr><th>Dose (mg)</th><th>Taux de MCM ($IC_{95\%}$)</th></tr>
<tr><td>valproate</td><td>9,3% (2,8-9,7)</td></tr>
<tr><td>1 – 500</td><td>4,3% (0,2 – 8,3)</td></tr>
<tr><td>501-999</td><td>6,8% (1,6-12,1)</td></tr>
<tr><td>1 000-1 500</td><td>10,7% (5,2-16,1)</td></tr>
<tr><td>> 1 500</td><td>26,1% (8,1-44,0)</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td colspan="5">Autres</td></tr>
<tr><td>Samrén et al. (1997)</td><td>Cohorte prospective combinant 5 études européennes prospectives (1977-1990)</td><td>1 221 enfants exposés aux AED pendant la grossesse dont 184 au valproate en monothérapie

<u>Témoins</u> : 158 enfants non exposés</td><td>Non précisé dans la publication</td><td><u>Taux de MCM chez exposés</u> : 9% (n = 16/184)

En considérant uniquement les 2 études allemandes (taux MCM chez non exposés 8% (n = 12/158) et chez exposés 29% (n=6/21)) : RR par rapport aux témoins = 4,9 ($IC_{95\%}$ = 1,6-15,0)

Relation dose-réponse du risque de MCM
<table>
<tr><th>Doses (mg/j)</th><th>RR</th><th>$IC_{95\%}$</th></tr>
<tr><td>≤600</td><td>1</td><td></td></tr>
<tr><td>> 600 – 1 000</td><td colspan="2">Chiffres non indiqués</td></tr>
<tr><td>> 1 000 – 2 400</td><td>6,8</td><td>1,4-32,7</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td> 
</td></tr>
<tr><td>Samrén et al. (1999)</td><td>Cohorte rétrospective Pays-Bas</td><td>1 411 enfants nés entre 1972-1992 de mères épileptiques traitées pendant le 1er trimestre de grosssesse dont 158 exposés au valproate

<u>Témoin</u> : 2000 enfants issues de mères non épileptiques</td><td>Dose prescrite issue des dossiers médicaux</td><td><u>Taux de MCM chez</u>
- Témoins : 1,5% (n = 29/2 000)
- exposés au valproate: 6% (n = 9/158) → RR = 4,1 (1,9-8,8)

Relation dose-réponse du risque de MCM
<table>
<tr><th>Doses (mg/j)</th><th>RR</th><th>IC95%</th></tr>
<tr><td><600</td><td>1</td><td></td></tr>
<tr><td>600 – 1 000</td><td>2,2</td><td>Non indiqué</td></tr>
<tr><td>> 1 000</td><td>3,9*</td><td>1,4-11,1</td></tr>
</table>
<table>
<tr><th>Types de MCM</th><th>Doses (mg/j)</th></tr>
<tr><td>Communication inter-ventriculaire et spina bifida aperta</td><td>2400</td></tr>
<tr><td>Cardiopathie congénitale + hernie inguinale</td><td>600</td></tr>
<tr><td>Spina bifida aperta</td><td>1500</td></tr>
<tr><td>Spina bifida aperta + hydrocephalie</td><td>1500</td></tr>
<tr><td>Hypospadias</td><td>1200</td></tr>
<tr><td>Hypospadias</td><td>800</td></tr>
<tr><td>Hypospadias</td><td>600</td></tr>
<tr><td>Polydactylie préaxiale</td><td>500</td></tr>
<tr><td>Polydactylie + aplasie radial + clenching figer+ anomalies de la colonne</td><td>1500</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>Kaneko et al. (1999)</td><td>Cohorte prospective</td><td>81 grossesses exposées au</td><td>Dose constante pendant la</td><td></td></tr>
</table>

<table>
<tr>
<td></td>
<td>Japon, Italie, et Canada</td>
<td>valproate (04/1978 → 12/1991)

<u>Témoins</u> : 98 bébé non exposés aux AED in utero</td>
<td>grossesse sauf en cas d'augmentation de la fréquence des crises d'épilepsie</td>
<td>
<table>
<tr><th>Doses</th><th>Normal</th><th>Nbr bébé avec une malformation (jusqu'à 1 mois après la naissance)</th><th>Total</th><th>Incidence</th><th>OR</th></tr>
<tr><td>Pas AED</td><td>95</td><td>3</td><td>98</td><td>3,1%</td><td>1</td></tr>
<tr><td>Valproate</td><td>72</td><td>9</td><td>81</td><td>11,1%</td><td>4</td></tr>
<tr><td><600</td><td>19</td><td>0</td><td>19</td><td>0%</td><td></td></tr>
<tr><td>≤600 - <800</td><td>18</td><td>1</td><td>19</td><td>5,3%</td><td></td></tr>
<tr><td>≤800 – <1000</td><td>18</td><td>0</td><td>16</td><td>0%</td><td></td></tr>
<tr><td>≥1000</td><td>19</td><td>8</td><td>27</td><td>29,6%</td><td></td></tr>
</table>
88,9% des bébés avec une malformation avaien été exposés in utero à ≥1 000 mg/j de valproate. Un seuil de 1000 mg/j a été déterminé par test du chi2 (p = 0,001, n = 81)
</td>
</tr>
<tr>
<td>Mawer et al. (2010)</td>
<td>Cohorte observationnelle controlée

Royaume-Uni</td>
<td>277 ♀ épileptiques dont exposées au valproate (2000-2006)

<u>Témoins</u> : 315 ♀ non épileptiques</td>
<td><u>Dose valproate</u>: 200-3000 mg/j (médiane : 900 mg/j)</td>
<td>
<u>Prévalence :</u>
- 11,3%
- >1000 mg/j : 16,0% (n = 4/25)
- <1000 mg/j : 7,1% (n = 2/28)
Différence entre les prévalences pour les 2 classes de dose : non significative (p = 0,4)
<table>
<tr><th>Malformation</th><th>Dose (mg/j)</th></tr>
<tr><td>Coarctation de l'aorte</td><td>1200</td></tr>
<tr><td>Coarctation de l'aorte</td><td>1000</td></tr>
<tr><td>Communication inter-auriculaire</td><td>700</td></tr>
<tr><td>Communication inter-ventriculaire</td><td>1000</td></tr>
<tr><td>Hydronéphrose</td><td>900</td></tr>
<tr><td>Doigt supplémentaire</td><td>1000</td></tr>
</table>
</td>
</tr>
</table>

MCM = malformations congénitales majeures : OR : odd ratio ; RR : risque relatif ; AED = médicament antiépileptique ; SD : standard deviation ; LTG : lamotrigine ; SNC : système nerveux central ; SA : semaine d'aménorrhée

Annexe 14 : Synthèse des études expérimentales de toxicité sur le développement par voie orale

Références	Espèce (nombre)	Protocole d'exposition	Concentrations (mg/kg/j)	Toxicité développementale	
				Effets observés	LOAEL / NOAEL (mg/kg/j)
Valproate de sodium (VPS)					
Esaki *et al.* (résumé 1975 – étude en japonais)	Singes Rhésus gestantes (n = 3/dose)	GD23-35 (césarienne à GD60)	0, 200 et 400	200 mg/kg/j : ↓ modérée consommation eau et aliments, perte de poids<10%, 400 mg/kg/j : - ↓ marquée consommation eau et aliments - perte de poids<5%, - chez singe n°1 : saignements anormaux à GD42 puis avortement à GD50 suite à examen rectal chez 1 singe - Chez singe n°2 : fœtus mort lors examen à GD50 et contractions utérines à GD55 puis saignements anormaux à GD58 - Chez singe n°3 : utérus + petit à GD50; fœtus mort entre GD30-35	LOAEL = 200
Eluma *et al.* (1984)	Souris CD-1 gestantes (n = 2/dose ; 6 témoins)	Intubation gastrique à GD 8-10, 11-13, 14-16 et 8-16 (sacrifice GD17)	0, 225, 338, 563	Tératogène et embryotoxique dès 225 mg/kg/j ↓ poids fœtal moyen dose et temps dépendant ↑ nombre de fœtus morts (8,2%) Nombre résorptions (5,8%) Malformations avec la plus forte prévalence = fente palatine (13,4%) ↑ significative du nombre d'hématomes et exencéphalies	LOAEL = 225
Kirihata *et al.* (2018)	Rates Sprague-Dawley gestantes	GD9-12	0, 400	Présence de malformations et de variations squelettiques /retard d'ossification du squelette axial. Retards d'ossification ssemblent se compenser après la naissance.	LOAEL = 400
Acide valproïque (VPA)					
Mast *et al.* (1986)	Singes Rhésus (n = 3 à 20 et 5 à 200 mg/kg/j)	GD 21-50 (hystérectomie GD100)	0, 20, 200 (gavage, VPA en solution aqueuse avec sel de sodium)	20 mg/kg/j : 2 fœtus vivants sans malformation + 1 fœtus vivant avec légère malformation craniofaciale (légère exophtalmie, front bombé, crâne en forme de dôme, oreilles déformées) 200 mg/kg/j : 3/5 embryons morts (avec malformations craniofaciales, squelettiques, absence de développement paroi thoracique) et 2 fœtus vivants avec un faible poids corporel et des anomalies craniofaciales (exophtalmie, front bombé, hypoplasie mandibule) et squelettiques (niveau pattes)	LOAEL = 20

	Singes Rhésus (n = 3)	GD21-30 (hystérectomie GD100)	600 (200 x3 par jour) (gavage, VPA en solution aqueuse avec sel de sodium)	600 mg/kg/j : 100% embryoléthalité	
Nau (1986)	Souris NMRI (n = 5)	GD8	0, 400 et 600 mg/kg/j (intubation)	A GD18, - ↓ nombre de fœtus en vie (174 vs 166 à 400 et 139 à 600 mg/kg/j) - Exencéphalie (0 vs 1,1% à 400 et 7,9% des fœtus en vie à 600 mg/kg/j) - Embryoléthalie (7 vs 10 à 400 et 11% des implantations à 600 mg/kg/j) Pas analyse statistique	
Hendrickx *et al.*(1988)	Singes Rhésus femelles (n = 33 ; 3 à 20 et 75 mg/kg/j ; 7 à 100 mg/kg/j ; 2 à 150, 600 mg/kg/j ; 9 à 200 mg/kg/j et 1 à 450 mg/kg/j)	GD 21-50 jusqu'à 200 mg/kg GD20-23 à 450 et 600 mg/kg GD22-31 à 600 mg/kg (hystérectomie GD100)	20, 75, 100, 150, 200, 450 et 600 (sonde nasogastrique, VPA en solution aqueuse avec sel de sodium)	↑ taux de mortalité prénatal (33,3% ; n = 11/33) vs témoins (9,3% ; n =4/43). Moratlité embryofoetale (entre GD32-85) dose dépendante (14% à 100 mg/kg/j à 83% à 600 mg/kg/j) 20 mg/kg/j : 3 foetus viables (dont 2 avec des malformations craniofaciales) 75 mg/kg/j : 3 foetus viables dont 1 avec des malformations craniofaciales 100 mg/kg/j : - 1 foetus non viable et 6 viables dont 3 présentant des malformations craniofaciales et squelettiques ↓ significative poids corporel et cerveau - ↓ significative circonférence tête 150 mg/kg/j : 1 résorption, 1 fœtus non viable avec des malformations craniofaciales et 1 viable présentant une malformation squeletique (hemi vertèbre) 200 mg/kg/j : - 1 résorption, 2 foetus non viables (malformations craniofaciales et squelettiques) et 7 foetus viables présentant des malformations craniofaciales (n = 5) et squelettiques (n = 6) et communication interventriculaire (n = 1) - ↓ significative poids corporel, cerveau, rate, foie et placenta - ↓ significative circonférence et largeur de la tête, longeur de patte, longeur de tête à croupe 450 mg/kg/j : 1 foetus viable présentant des malformations craniofaciales et squelettiques 600 mg/kg/j (GD22-31) : 3 résorptions 600 mg/kg/j (GD20-23) : - 1 foetus viable présentant des malformations craniofaciales et squelettiques, 2 non viables dont 1 présentant des malformations	LOAEL = 20

				squelettiques, canal atrio-ventriculaire, un cou court et palmé, malformation au niveau de langue - ↓ significative poids corporel **Les descriptions des anomalies à 20 et 75 mg/kg/j étant limitées, il est difficile de confirmer la qualification des malformations comme mineures par les auteurs. Les experts du GT ne considèrent pas ces malformations comme mineures mais comme des malformations.**	
Paulson *et al.* (1985)	Souris CD-1 gestantes	GD7-12 (sacrifice à GD17)	0, 225, 340 et 560 mg/kg (gavage)	≥340 mg/kg/j : ↑ taux résorption fœtale et malformations par portée et par fœtus vivants, ↑ incidence malformations externes chez le fœtus (principalement exencéphalies, paupières ouvertes, défauts squelettiques grossiers), ↓ poids chez tous les fœtus	NOAEL $_{développement}$ = 225
Ritter *et al.* (1987)	Rast Wistar	GD12	0,98 mL/kg = 6,25 mmol/kg	15,6 ± 4,5 % de résorptions/décès 48,3 ± 1% de survivants malformés dont (hydronéphrose, malformations cardiovasculaires, malformations, malformations squeletiques	
Vorhees (1987a)	Rates Sprague-Dawley gestantes	GD7-18 (césarienne à GD20)	0, 150, 200, 300, 400 et 600 mg/kg/j (gavage)	200 mg/kg/j (12 portées) : - Quelques malformations (8,2%), principalement hydronéphrose, anomalies cardiovasculaires, malformations des côtes - ↑ significative du % des portées avec au moins 1 malformation (66,7%) 300 mg/kg/j (9 portées) : - ↓ significative poids fœtal - ↑ significative du % des portées avec au moins 1 malformation (88,9%) - Malformations (14,7%), principalement cardiovasculaires, au niveau des côtes et vertèbres 400 mg/kg/j (15 portées) : - Toxicité maternelle (↓ gain de poids) - 52% résorption - ↑ significative du % des portées avec au moins 1 malformation (100%) - Malformations, chez 49,1% survivants (68% malformations squelettiques, 41% malformations viscérales), principalement ectrodactylie, hydronéphrose, anomalies cardiovasculaires, vessie hypoplasique, malformations des côtes et vertèbres et autres malformations au niveau des membres et de la queue - ↓ significative poids fœtal 600 mg/kg/j (4 portées) : - Toxicité maternelle (2 décès) - 100% résorption	

	Rates Sprague-Dawley gestantes	GD7-18 (délivrance naturelle)	0, 150, 200 mg/kg/j (gavage)	- Pas ↓ gain de poids maternel, taille portée, poids à naissance et à PND70, sexe ratio - Pas ↑ mortalité - Rare cas de malformations de queue (n = 2/dose)	
Binkerd *et al.* (1988)	Rats Sprague Dawley (n = 10/groupe de 0 à 500 mg/kg/j, 12 à 600 mg/kg/j et 3 à 800 mg/kg/j)	GD 8-17 (sacrifice GD20)	0, 200, 500, 600 et 800 mg/kg/ (gavage)	<u>Toxicité maternelle :</u> - ≥ 500 mg/kg/j : léthargie, déséquilibre et ataxie de J1 à 8 (2/10 à 500 mg/kg/j ; 7/12 à 600 mg/kg/j et 3/3 à 800 mg/kg/j) - A 600 mg/kg/j : ↓ gain de poids - ≥ 600 mg/kg/j : décès de GD 11-15 (2/12 à 600 et 3/3 à 800 mg/kg/j) → stéatose microvésiculaire hépatique légère à modérée <u>Toxicité fœtale :</u> - ≥200 mg/kg/j : ↓ poids fœtal (♂) - ≥ 500 mg/kg/j : ↓ poids fœtal (♀), réduction ossification, ↑ % portées avec des fœtus présentant une malformation - A 600 mg/kg/j : ↑ marquée des résorptions; ↑ % malformations fœtales/portée, ↑ incidence des malformations cardiaques (malformations des gros vaisseaux avec ou sans communication interventriculaire) et squelettiques (vertèbres anormales, côtes et dysmorphie craniofaciale), ↑ non significative des malformations urogénitales	LOAEL = 200
Binkerd *et al.* (1988)	Rats Sprague Dawley (n = 6)	GD8-9	800 et 1200 (400 ou 600, 2 fois par jour) (gavage)	<u>Toxicité maternelle :</u> - 1 200 mg/kg/j : 2 décès <u>Toxicité fœtale :</u> - 800 mg/kg/j : 87% mortalité prénatale ; Chez fœtus vivants (n=4) : ↓ poids et malformations (fente palatine complète, vessie atrophiée avec urètre dilaté, côtes et vertèbres thoraciques dysmorphiques, sternum fendu, malformations cardiovasculaires multiples - 1 200 mg/kg/j : 1 cas de 100% de résorption	LOAEL = 800 (400 2x/jour)
Valproate de calcium					
Ong *et al.* (1983)	Rats CD (n =20)	GD6-15	600 (témoin positif) (intubation gastrique)	- Toxicité maternelle : • Décés entre GD7-11 (n =4) • ↓ gain de poids chez mères • ↓ consommation alimentaire (réversible) - ↓ nombre moyen de fœtus par portée du fait de ↑ résorptions fœtales et pertes post-implantatoires - ↓ poids fœtal (2 sexes) - Malformations chez 11/24 fœtus (46%) (bilatérale ectrodactylie au niveau des pates arrières + malformations vertèbres centrales (n =3, 1 portée), malformations squelettiques)	LOAEL = 600

Petrere *et al.* (1986)	Lapins Dutch (n = 20)	GD6-18	0, 50, 150 et 350 mg/kg/j + groupe de référence : 350 mg/kg/j de VPS	150 mg/kg/j : ↑ incidence des côtes surnuméraires 350 mg/kg/j de VPS et valproate de calcium : ↑ pertes post-implantatoires et incidence des malformations squelettiques au niveau des côtes et des vertèbres	NOAEL = 50 LOAEL = 150
Acide valproïque ou valproate de sodium (non précisée)					
Anonyme, Étude industrielle (1999)	Souris ICR-JCL (n = 20 ♀ gestantes/dose)	GD 7-13 (césarienne à GD18)	0, 100, 200, 400 et 600	≥ 400 mg/kg /j : anomalies des fœtus, principalement fente palatine, exencéphalie, fusion des vertèbres thoraciques, lombaires et coccygiennes, fusion des côtes ; ↑ nombre résorptions (22% à 600 mg/kg/j)	NOAEL $_{développement}$ = 100
Anonyme, Étude industrielle (1999)	Souris CD-1 (n = 15 ♀ gestantes/dose)	GD 6-15	0,75, 200 et 600 (césarienne à GD18) 0 et 600 (délivrance spontanée)	600 mg/kg/j : ↑ incidence résorptions et malformations	NOAEL $_{développement}$ = 200
Anonyme, Étude industrielle (1999)	Souris ICR (n = 20-30 ♀ gestantes/dose)	GD 6-15 (césarienne à GD18)	0, 65, 150 et 350 (équivalent à 0, 72, 172, 402 de VPS)	≥ 150 mg/kg/j : ↓ poids fœtal et anomalies squelettiques	NOAEL $_{développement}$ = 65 (# 75 mg/kg/j de VPS)
Anonyme, Étude industrielle (1999)	Rats Wistar (n = 20 ♀ gestantes/dose)	GD 7-13 (césarienne GD 20)	0, 50, 100, 200, 400 et 600	≥ 100 mg/kg/j : ↑ incidence anomalies (vertèbres cervicales incomplètes et côtes surnuméraires, retard ossification) ≥ 400 mg/kg/j : ↑ résorptions ; ↓ poids fœtal; ↑ incidence anomalies (anomalies squelettiques, aberrations structurelles des vertèbres)	NOAEL $_{maternel}$ = 400 NOAEL $_{développement}$ = 50
Anonyme, Étude industrielle (1999)	Rats Sprague-Dawley (n = 12 ♀ gestantes/dose)	GD 6-15	0, 150, 300 et 600 (césarienne à GD 21) 0 et 600 (délivrance spontanée)	≥ 150 mg/kg/j : ↑ résorptions (81% à 600 mg/kg/j)	LOAEL $_{développement}$ = 150
Anonyme, Étude industrielle (1999)	Rats CD (n = 22 ♀ gestantes/dose)	GD 6-15 (césarienne GD 20)	0, 65, 150 et 350 (équivalent à 0, 72, 172, 402 de VPS)	≥ 150 mg/kg/j : ↑ incidence anomalies (augmentation dose dépendante de l'incidence des fœtus avec sténoses, côtes surnuméraires et nervures ondulées ou déformées) 350 mg/kg/j : ↓ poids foetal	LOAEL $_{maternel}$ = 350 NOAEL $_{développement}$ = 65 (# 75 mg/kg/j de VPS)

Anonyme, Étude industrielle (1999)	Rats CD (n = 20♀ gestantes/dose)	GD 15- PND21 (examens des nouveau-nés à PND 4, 12,21)	0, 65, 150 et 350 (équivalent à 0, 72, 172, 402 de VPS)	Retard de délivrance dose dépendant ≥ 65 mg/kg/j : légère ↓ nombre de nouveau-né par portée	
Anonyme, Étude industrielle (1999)	Lapins Dutch Belted (n = 12 ♀ gestantes/dose)	GD 6-15	0, 100, 200, 252, 315 et 400 (césarienne à GD 28) 0 et 400 (délivrance spontanée)	315 mg/kg/j : ↓ poids foetal ≥ 315 mg/kg/j : ↑ résorptions	NOAEL $_{\text{développement}}$ = 252
Anonyme, Étude industrielle (1999)	Lapins New-Zealand (n = 18♀ gestantes/dose)	GD 6-18 (césarienne GD 29)	0, 65, 150 et 350 (équivalent à 0, 72, 172, 402 de VPS)	350 mg/kg/j : ↑ résorptions ; anomalies majeures ↓ poids fœtal dose dépendante	NOAEL $_{\text{développement}}$ = 150 (# 172 mg/kg/j de VPS)

PRL GD: gestation day; PND: post-natal day

Annexe 15 : Synthèse des études épidémiologiques mettant en évidence des troubles cognitifs et psychiatriques suite à l'exposition au valproate

<table>
<tr><th>Référence</th><th>Type d'études
Pays</th><th>Population</th><th>Exposition</th><th>Résultats</th></tr>
<tr><td colspan="5">Troubles cognitifs (retards mentaux et psychomoteurs)</td></tr>
<tr><td>Adab et al. (2004)</td><td>Cohorte rétrospective

Royaume-Uni</td><td>249 enfants âgés entre 6 mois et 16 ans nés de mères épileptiques entre 1989 et 1999 dont 41 exposés in utero au valproate

<u>Témoins</u> : non exposés (n = 80)</td><td>Dose moyenne sur toute la grossesse ou au cours du 1er trimestre

<u>Interviews</u> par clinicien : des mères épileptiques et des enfants sur leur développement précoce, problèmes de comportement, scolaires et d'éducation.

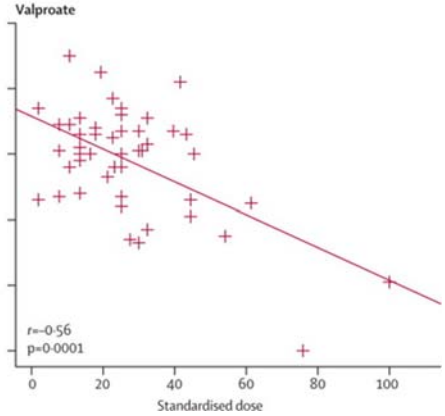
<u>Tests</u> : Mesure QI verbal par test d'intelligence Wechsler (WISC-III) pour mesurer le QI verbal des enfants entre 6 et 16 ans et des tests psychomoteurs et cognitifs chez les enfants de la naissance à 5 ans. Statut socioéconomique de chaque enfant enregistré</td><td>- ↓ significative QI verbal
- Soutien scolaire et aides adaptées 2 à 6 fois plus fréquents à partir de 4 ans
- 42% des enfants de mère sous valproate ont QI verbal <80 et 22% <69
- 47,5% des enfants ont besoin d'orthophonie (14,6% chez témoins)

Dose valproate > 800 mg/j corrélé avec des scores bas de QI verbal

<table>
<tr><th></th><th>n*</th><th>QI verbal moyen</th><th>IC95%</th></tr>
<tr><td>Non exposé</td><td>80</td><td>90,9</td><td>87,2-94,6</td></tr>
<tr><td>Valproate</td><td>41</td><td>83,6</td><td>78,2-89,0</td></tr>
<tr><td colspan="4">Dose moyenne sur toute la grossesse</td></tr>
<tr><td>≤ 800</td><td>11</td><td>90,7</td><td>80,6-101,4</td></tr>
<tr><td>801-1 500</td><td>23</td><td>82</td><td>74,3-89,7</td></tr>
<tr><td>>1 500</td><td>6</td><td>73,8</td><td>60,2-87,4</td></tr>
<tr><td colspan="4">Dose moyenne sur le premier trimestre</td></tr>
<tr><td>≤ 800</td><td>6</td><td>88,7</td><td>67,1-110,2</td></tr>
<tr><td>801 – 1 500</td><td>21</td><td>81,0</td><td>72,7-89,3</td></tr>
<tr><td>> 1 500</td><td>7</td><td>75,9</td><td>63,8-87,9</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
</table>
* valeurs quand dose disponible</td></tr>
<tr><td>Thomas et al. (2008)</td><td>Étude prospective observationnelle

Inde (Registre Kerala d'épilepsie et de grossesse)</td><td>395 enfants exposés in utero au valproate entre 1998- et 2004 dont 112 exposés au valproate dont 71 en monothérapie (âge moy : 15,3 ± 4,4 mois)</td><td><u>Dose</u> : recueil de dose journalière pour chaque mois de grossesse, exprimé en score médicament (1 unité = 1/10 dose journalière recommandée = 150 mg/j). 200-1700 mg, Me</td><td>- Diminution statistiquement significative des quotients de développement moteur et mental par rapport à ceux des enfants exposés in utero à la CBZ (MeDQ : 86,9 IC95% : 79,1-94,7 vs 93,1 ; IC95% : 87,7-98,5 ; MoDQ : 86,1 IC95% : 79,3-92,9 vs 95 ; IC95% : 89,7-100,3)
- plus fort taux d'incidence (40,8%) des enfants avec un déficit développemental (MeDQ <84)</td></tr>
</table>

		Témoin : Pas de groupe témoins (comparaison avec CBZ)	400 mg, Moy : 465, sd : 305 Tests : évaluation des quotients de développement mental (MeDQ) et moteur (MoDQ) (Indian adaptation of the Bayley Scale of Infant Development)	
Meador *et al.* (2009)	Cohorte observationnelle prospectivemulti centrique (Etude NEAD) Etats-Unis et UK (25 centres de traitement de l'épilepsie) entre 1999 et 2004	60 mères exposées pendant la grossesse au valproate ; n = 63 enfants Témoins : Pas de groupe témoins (comparaison avec autres AEDs : carbamazépine, lamotrigine, phénytoïne)	Doses : moy sur toute la grossesse = 1040 (882-1197 mg/j), médiane = 1000 mg/j - vérification de la compliance Tests : Recherche des troubles cognitifs chez enfants à 3 ans grâce à Mental Developmental Index of the Bayley Scales of Infant development et Differential Ability Scales ; QI maternelle	- A l'âge de 3 ans, score de QI plus bas chez les enfants exposés *in utero* au valproate - Après ajustements (QI maternel, âge de la mère, doses de valproate, âge gestationnel à la naissance, utilisation de folate par la mère à la conception), QI moyen = 92 chez les enfants exposés au valproate - Les enfants exposés au valproate ont, en moyenne, un score de QI plus bas que les enfants exposés à la lamotrigine (9 points), à la phenytoine - 7 (points) et à la carbamazépine (6 points) - Relation dose-réponse entre valproate et QI (<1000 mg/j : QI moy = 97 (n = 39) ; ≥1000 mg/j : QI moy = 87 (n = 22))
Meador *et al.* (2012)	Etude de cohorte prospective observationnelle Royaume-Uni (11 hôpitaux entre 2000 et 2004)	38 mères exposées au valproate → 62 enfants exposés *in utero* dont 39 avec des données complètes à 4,5 ans Témoins : Pas de groupe témoins (comparaison avec autres AED : CBZ, LTG, phénytoïne)	Doses : moy sur toute la grossesse = 922 mg/j ($IC_{95\%}$ = 833-1150) Tests : Analyses sur le neurodéveloppement réalisées à l'aide des échelles de développement de Bayley (BSID à l'âge de 2 ans) et de l'échelle de capacité différentielle (QI aux âges de 3 et 4,5 ans).	- QI des enfants exposés au valproate (moy ajustée = 96 ; $IC_{95\%}$ = 91-100) plus faible qu'avec les autres AED (carbamazépine : moy ajustée = 106 ; $IC_{95\%}$ = 102-109 ; lamotrigine : moy ajustée= 106 ; $IC_{95\%}$ = 102-109 ; phénytoïne : moy ajustée = 105 ; $IC_{95\%}$ = 102-109) - QI négativement associé avec la dose de valproate - QI maternel non corrélé avec le QI des enfants exposés au valproate (r = 0,27 ; p = 0,0939) - A 4,5 ans, 10% des enfants exposés au valproate présentent un déficit intellectuel marqué (QI<70) par rapport à ceux exposés à d'autres AED (0-4% ; p = 0,0064) ; valable aussi à 3 ans (p = 0,0007) - Capacités verbales significativement plus faibles comparées aux capacités non verbales (verbal : 91 ; $IC_{95\%}$ = 86-95) ; non verbal : 102, $IC_{95\%}$ = 96-106 ; p < 0,001)

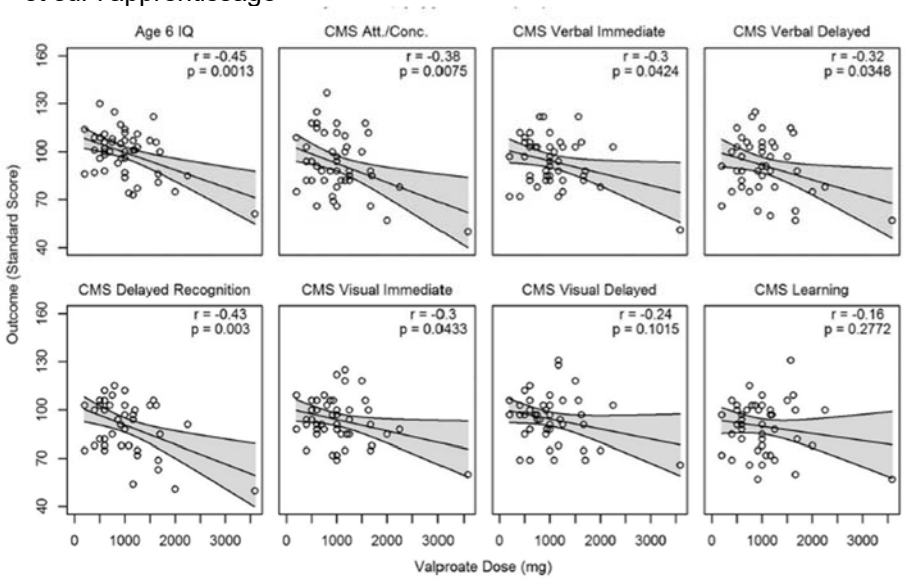
Meador *et al.* (2013)		61 mères exposées pendant la grossesse au valproate ; 62 enfants dont 49 enfants avec données complètes à 6 ans Témoins : Pas de groupe témoin (comparaison avec autres AED : carbamazépine, lamotrigine, phénytoïne)	Doses : moy sur toute la grossesse = 1032 (877-1188 mg/j), médiane = 1000 mg/j ; range = 133-3583 - vérification de la compliance Tests : évaluation des troubles cognitifs par Differential ability scales (DAS) à 3, 4,5 et 6 ans, échelles de développement de Bayley à 2 ans. A 6 ans, childrens memory scale (CMS), behavior rating inventory of executive function (BRIEF), expressive one-word picture vocabulary test, developmental test of visual motor integratiuon (DTVMI). QI maternelle	- A 6 ans, QI des enfants nés de femmes épileptiques sous AED en monothérapie plus faible après exposition au valproate (moy= 97, $IC_{95\%}$ = 95-101) qu'aux autres AED (CBZ : moy=105, $IC_{95\%}$ = 102-108; p = 0,0015 ; LTG : moy=108, $IC_{95\%}$ = 105-110 ; p = 0,0003 ; phénytoïne : moy=108, $IC_{95\%}$ = 104-112; p = 0,0006). - Fortes doses de valproate associées avec un plus faible QI à 6 ans qu'aux faibles doses (<1000 mg/j : QI moy = 104, $IC_{95\%}$ = 99-109, n = 23 et ≥1000 mg/j : QI moy = 94, $IC_{95\%}$ = 90-99, n = 26) → relation dose-réponse mais effectif faible - Faibles scores au niveau des capacités verbales et de mémoire chez les enfants de 6 ans exposés au valproate par rapport à ceux exposés aux autres AED et sur les fonctions non verbales et exécutives par rapport à la LTG (mais pas à CBZ ni à phénytoïne) - Fortes doses de valproate (> 1000 mg/j) associées négativement au QI (r = -0,56, p = 0,0001), à la capacité verbale (r = -0,40, p = 0,0045) et non verbale (r = -0,42, p = 0,0028), à la mémoire (r = -0,30, p = 0,0434) et la fonction exécutive (r = -0,42, p = 0,0004) QI à 6 ans enfants exposés *in utero* en fonction de la dose standardisée *:* 
Meador *et al.* (2014)		35 mères traitées par valproate dont 11 allaitant et 24 non →	Doses : moy = 1160 mg/j (sd = 714 ; $IC_{95\%}$ = 915-1406) Allaitantes : moy = 998 mg/j ($IC_{95\%}$ = 667-1329)	- Chez les enfants exposés in utero au valproate, 30,6% ($IC_{95\%}$ = 16,4-48,1%) étaient allaités pendant 7,8 mois en moyenne ($IC_{95\%}$ = 3-12,6 mois) - Chez les enfants allaités par rapport aux enfants non allaités : ↓ significative QI et capacités verbales chez enfants non allaités vs ceux allaités

<table>
<tr><td></td><td></td><td>36 enfants allaités âgés de 6 ans

<u>Témoins</u> : Pas de groupe témoin (comparaison avec autres AEDs : CBZ, LTG, phénytoïne)</td><td>Non allaitantes : moy = 1235 mg/j (IC95% = 900-1570)

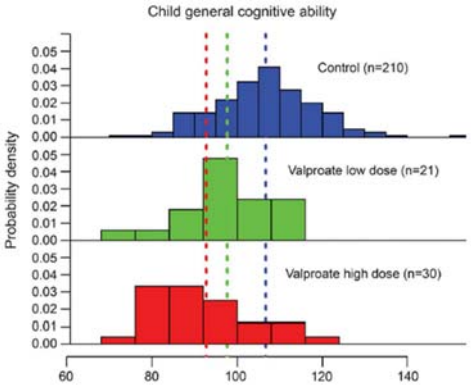
<u>Tests</u> : QI à 6 ans</td><td>
<table>
<tr><th></th><th colspan="2">Allaités</th><th colspan="2">Non allaités</th></tr>
<tr><th></th><th>n</th><th>Moy ajustée (IC95%)</th><th>n</th><th>Moy ajustée (IC95%)</th></tr>
<tr><td>QI</td><td>11</td><td>108 (97-115)</td><td>25</td><td>94 (88-100)</td></tr>
<tr><td>Index verbal</td><td>12</td><td>98 (91-105)</td><td>24</td><td>92 (87-97)</td></tr>
<tr><td>Index non verbal</td><td>12</td><td>102 (94-109)</td><td>24</td><td>99 (94-104)</td></tr>
<tr><td>Index mémoire</td><td>11</td><td>95 (84-106)</td><td>21</td><td>89 (80-97)</td></tr>
<tr><td>Index exécutif</td><td>11</td><td>105 (98-112)</td><td>23</td><td>97 (92-102)</td></tr>
<tr><td>BRIEF (parent)</td><td>11</td><td>109 (101-117)</td><td>22</td><td>106 (100-111)</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>Cohen et al. (2019)</td><td></td><td>48 enfants âgés de 6 ans nés de mères traités au valproate pendant la grossesse

<u>Témoins</u> : enfants issus d'un échantillon standard (Children's Memory Scale (CMS)) (n =100)</td><td><u>Doses</u> : non précisées

<u>Tests</u> : Analyse sur le neurodéveloppement à l'âge de 6 ans : fonctions d'apprentissage et de mémoires</td><td>- QI moy standardisé = 100,8 (IC95% = 97,2-104,3) → -10,8 (IC95% = - 16 à -5,6 ; p<0,0001) par rapport aux témoins
- Niveaux moyens de performance significativement plus bas des enfants exposés au valproate que chez témoins
- ↑ significative des difficultés dans leur capacité à traiter, coder et apprendre des informaions auditives/verbales ainsi que visuelles/non-verbales chez les enfants exposés au valproate
- Relation dose-réponse sur le travail de la mémoire, sur le développement, et sur l'apprentissage
 
</td></tr>
<tr><td>Baker et al. (2015)</td><td></td><td>51 enfants nés de mères épileptiques, 21 exposés à faibles</td><td><u>Doses</u> : faibles doses (≤800 mg/j) (n = 21) ou</td><td>
<table>
<tr><th></th><th colspan="4">QI moyen (SD)</th></tr>
<tr><th></th><th>QI</th><th>Verbal</th><th>Non verbal</th><th>Spatial</th></tr>
<tr><td>Témoins</td><td>107 (12)</td><td>103 (12)</td><td>106 (13)</td><td>108 (13)</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

Epilepsie sans traitement	104 (13)	99 (12)	104 (14)	105 (13)
≤800 mg/j	98 (11)	94 (12)	98 (9)	101 (14)
>800 mg/j	93 (12)	90 (10)	96 (15)	96 (16)

Distribution des scores de QI :



- A fortes doses, association avec baisse du QI moyen ajusté de 9,7 points ($IC_{95\%}$ = - 4,9 à -14,6 ; p<0,001) avec des effets significatifs au niveau des indices verbal, non verbal et spatial. A faibles doses, pas association avec QI réduit mais association avec diminution des capacités verbales (-5,6, $IC_{95\%}$: -11,1 à -0,1 ; p=0,04)

Besoin de soutien éducatif : 8 fois plus important aux fortes doses et 6 fois aux faibles doses

	Total	Besoin éducatif		Taux d'incidence (%)	OR ($IC_{95\%}$)	RR	p
		Oui	non				
Témoins	231	5	208	2,3	1		
Epilepsie sans traitement	25	2	23	8,0	4,1 (0,9-19,8)	3,9 (0,9-13,7)	0,08
≤800 mg/j	21	4	17	19,1	6,6 (1,5-30,4)	5,9 (1,4-18)	0,01
>800 mg/j	30	11	19	36,7	9,6 (2,6-35,7)	8 (2,5-19,7)	<0,001

doses et 30 à fortes doses de valproate

Témoins : enfants nés de mères non épileptiques (n = 210)

fortes doses (> 800 mg/j) (n = 30)

Tests : QI à 6 ans (differential ability scale)

ANSM-CNAM (2018)	Cohorte rétrospective	Grossesses terminées entre 1/01/2011 et 31/12/2014 (n = 1 721 990 non exposées, 991 exposées au valproate)	Expositions au valproate pendant la grossesse estimée *via* le nombre de boîte délivrée dans le mois précédant ou les 2 mois suivant la date de début de grossesse <u>Dose</u> moy = 1 064 mg/j (écart-type = 485,1 mg/j pour épilepsie et de 889,4 mg/j (écart-type 525,4 mg/j) pour les troubles bipolaires Etude du risque de troubles neuro-développementaux précoces (suivi jusquà 5 ans) associé à l'exposition *in utero* au valproate et aux autres traitements de l'épilepsie en France	Parmi l'ensemble de la population d'étude - Comparaison aux enfants non exposés à un antiépileptique pendant la grossesse

	Enfants exposés à l'Acide Valproïque (N=991)		**Enfants non exposés (N=1 710 441)**	HR [IC 95%]* Exposés *vs.* non exposés
	Nb de cas	Taux d'incidence pour 1000 PA	Taux d'incidence pour 1000 PA	
Diagnostic				
Troubles mentaux et du comportement	**50**	**13,5**	**2,5**	**3.7 [2.8 - 4.9]**
Troubles envahissants du développement	17	4,5	0,7	**4.6 [2.9 - 7.5]**
Retard mental	15	4,0	0,6	**5.1 [3.1 - 8.5]**
Troubles du développement psychologique	41	11,0	1,6	**4.7 [3.5 - 6.4]**
Troubles apparaissant durant l'enfance/l'adolescence	7	1,8	0,7	1.7 [0.8 - 3.5]
Recours aux soins				
Séances d'orthophonie	93	25,1	11,9	**1.7 [1.4 - 2.1]**
Séances d'orthoptie	135	38,4	35,6	1.1 [0.9 - 1.3]
Consultation de psychiatrie	22	5,8	3,7	1.2 [0.8 - 1.9]

Selon la dose cumulée pendant la grossesse (comparaison aux enfants non exposés)

	Enfants exposés à l'Acide Valproique **1er tertile de dose (≤730 mg/j)**		Enfants exposés à l'Acide Valproique **2e tertile de dose (731 à 1100 mg/j)**		Enfants exposés à l'Acide Valproique **3e tertile de dose (>1100 mg/j)**	
	Nb de cas	HR [IC 95%]*	Nb de cas	HR [IC 95%]*	Nb de cas	HR [IC 95%]*
Diagnostic						
Troubles mentaux et du comportement	6	1.3 [0.6 - 2.9]	12	**2.7 [1.5 - 4.7]**	32	**7.6 [5.4 - 10.8]**
Troubles envahissants du développement	0	-	5	**4.0 [1.7 - 9.7]**	12	**10.5 [6.0 - 18.6]**
Retard mental	4	**4.2 [1.6 - 11.1]**	3	**3.1 [1.0 - 9.5]**	8	**8.1 [4.0 - 16.3]**
Troubles du développement psychologique	4	1.3 [0.5 - 3.5]	10	**3.4 [1.8 - 6.3]**	27	**9.8 [6.7 - 14.4]**
Troubles apparaissant durant l'enfance/l'adolescence	1	0.7 [0.1 - 4.8]	3	2.1 [0.7 - 6.6]	3	2.3 [0.7 - 7.1]
Recours aux soins						
Séances d'orthophonie	14	0.8 [0.5 - 1.3]	22	1.2 [0.8 - 1.8]	57	**3.4 [2.6 - 4.4]**
Séances d'orthoptie	30	0.7 [0.5 - 1.1]	38	0.9 [0.6 - 1.2]	67	**1.6 [1.2 - 2.0]**
Consultation de psychiatrie	7	1.3 [0.6 - 2.8]	4	0.7 [0.2 - 1.8]	11	1.7 [0.9 - 3.1]

<table>
<tr><th colspan="5">Troubles psychiatriques, Autisme et spectre autistique</th></tr>
<tr><td>Cohen et al. (2011)</td><td rowspan="2">Cohorte observationnelle prospective multicentrique (Etude NEAD)

Etats-Unis et UK (25 centres de traitement de l'épilepsie) entre 1999 et 2004

Etude de cohorte prospective observationnelle

Royaume-Uni (11 hôpitaux entre 2000 et 2004)</td><td>46 mères exposées au valproate

<u>Témoins</u> : Pas de groupe témoin (comparaison avec autres AED : CBZ, LTG, phénytoïne)</td><td><u>Doses</u> : moy sur toute la grossesse = 1070 ($IC_{95\%}$ = 876-1264)

<u>Tests</u> : évaluations des fonctions motrices, adaptatives, et émotionnelles/comportementales à 3 ans</td><td>- ↓ significative de la performance motrice liée à la dose
- ↓ significative de la performance liée à la dose dans les évaluations parentales du fonctionnement adaptatif
- ↓ significative des aptitudes sociales rapportées par les parents, liée à la dose
- Sur la base des évaluations des parents concernant la capacité d'attention et l'hyperactivité, les enfants exposés in utero au valproate semblent courir un risque nettement plus élevé de recevoir un diagnostic de TDHA.</td></tr>
<tr><td>Cohen et al. (2013)</td><td>45 mères exposées au valproate → 41 enfants exposés in utero

<u>Témoins</u> : Pas de groupe témoin (comparaison avec autres AED : CBZ, LTG, phénytoïne)</td><td><u>Doses</u> : moy sur toute la grossesse = 1058 ($IC_{95\%}$ = 860-1256)

<u>Tests</u> : étude à 6 ans du fonctionnement adaptatif (Adaptive Behavior Assessment System-Second Edition = ABAS-II; évaluation par les parents) et et émotionnel / comportemental (Behavior Assessment System for Children = BASC ; évaluation par les parents et professeurs)</td><td>- Scores généraux composites d'adaptation nettement inférieurs chez enfants exposés in utero au valproate par rapport à ceux des groupes lamotrigine et phénytoïne.
- ↓ significative des performances liées à la dose dans les évaluations parentales du fonctionnement adaptatif
- Comportements et inattention, évalués par les parents, significativement plus atypiques que ceux des groupes lamotrigine et phénytoïne.
- Risque nettement plus élevé de diagnostic de TDAH après une évaluation par les parents et les professeurs (BASC)</td></tr>
<tr><td>Christensen et al. (2013)</td><td>Cohorte observationnelle

Danemark (1/01/1996-31/12/2006)</td><td>508 enfants nés de mères exposées au valproate en cours de grossesse

Âge moyen des enfants: 8.84 years, [4-14]; mediane, 8,85).

<u>Témoins</u> : 655615 enfants non exposés</td><td><u>Doses</u> : non précisée (dose quotidienne moyenne estimée à partir de la quantité totale de valproate achetée depuis 30 jours avant la grossesse jusqu'à la naissance, divisée par le nombre de jours de la même période, information obtenue à partir du registre national</td><td>- Parmi les 508 enfants exposés au valproate :
<table>
<tr><th rowspan="2">Exposition</th><th rowspan="2">Naissance en vie (n)</th><th colspan="2">Personnes-années</th><th colspan="2">Troubles</th><th colspan="2">HR ($IC_{95\%}$)</th><th colspan="2">HR ajusté* ($IC_{95\%}$)</th></tr>
<tr><th>Trouble du spectre autisme (n)</th><th>Autisme de l'enfance</th><th>Trouble du spectre autisme (n)</th><th>Autisme de l'enfance</th><th>Trouble du spectre autisme (n)</th><th>Autisme de l'enfance</th><th>Trouble du spectre autisme (n)</th><th>Autisme de l'enfance</th></tr>
<tr><td>Exposés</td><td>508</td><td>4880</td><td>4891</td><td>14</td><td>9</td><td>3,0 (1,8-5,1)</td><td>5,4 (2,8-10,4)</td><td>2,9 (1,7-4,9)</td><td>5,2 (2,7-10,0)</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

		avec 5437 identifiés avec des troubles du spectre de l'autisme, dont 2067 avec l'autisme de l'enfance (âge moyen des enfants à la fin du suivi = 8,84 ans ; de 4 à 14 ans; médiane: 8,85 ans). Limites : examen des risques associés à l'utilisation du valproate chez les femmes sans diagnostic d'épilepsie. Utilisation de la lamotrigine comme témoin	des prescriptions danois) Tests : diagnostic des troubles du spectre autistique et de l'autisme de l'enfant Données de suivi obtenues, par les neurologues	

Non exposés	655107	5793387	5803842	5423	2058	1	1	1	1

- Après 14 ans de suivi,
  - pour les troubles du spectre autistique : risque absolu = 1,53% ($IC_{95\%}$ = 1,47-1,58%) et risque absolu ajusté (femmes ajustées avec HR ou non exposées au valproate, 2,9 ($IC_{95\%}$ = 1,7-4,9) = 4,42% ($IC_{95\%}$ = 2,59-7,46%)
  - pour l'autisme chez enfant : risque absolu = 0,48% ($IC_{95\%}$ = 0,46-0,51%) et risque absolu ajusté (HR ajustée, 5,2 ($IC_{95\%}$ = 2,7-10,0) =2,50% ($IC_{95\%}$ = 1,30-4,81%)

- Sur 6584 enfants nés de mères épileptiques,
- Parmi 432 enfants exposés au valproate: risque absolu= 4,15% ($IC_{95\%}$ = 2,20%-7,81%) (HR ajusté 1,7 ($IC_{95\%}$ = 0,9-3,2) et aOR = 2,95% ($IC_{95\%}$ = 1,42%-6,11%) (HR ajusté, 2,9 ($IC_{95\%}$ = 1,4-6,0) vs 2,44% ($IC_{95\%}$ = 1,88-3,16%) pour les troubles du spectre autistique et 1,02% ($IC_{95\%}$ = 0,70-1,49%) pour l'autisme de l'enfant parmi 6152 enfants non exposés au valproate)

Nés de mères épileptiques	**Naissance ne vie (N)**	**Nombre avec troubles**		**HR ($IC_{95\%}$)**		**HR ajusté* ($IC_{95\%}$)**	
		Trouble du spectre autisme (n)	**Austisme de l'enfance**	**Trouble du spectre autisme (n)**	**Austisme de l'enfance**	**Trouble du spectre autisme (n)**	**Austisme de l'enfance**
Exposés	432	11	8	1,7 (0,9-3,2)	2,8 (1,3-6,1)	1,7 (0,9-3,2)	2,9 (1,4-6,0)
Non exposés	6152	83	37	1	1	1	1

Non nés de	**Exposés au**	**Naissance ne vie (N)**	**HR ($IC_{95\%}$)**	**HR ajusté* ($IC_{95\%}$)**

<table>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><th>mères épileptiques</th><th>valproate</th><th>Trouble du spectre autisme (n)</th><th>Autisme de l'enfance</th><th>Trouble du spectre autisme (n)</th><th>Autisme de l'enfance</th><th>Trouble du spectre autisme (n)</th><th>Autisme de l'enfance</th></tr>
<tr><td>Exposés</td><td>76</td><td>3</td><td>1</td><td>4,2 (1,4-12,5)</td><td>4,2 (0,6-30,0)</td><td>4,4 (1,4-13,6)</td><td>3,9 (0,5-28,9)</td></tr>
<tr><td>Non exposés</td><td>648955</td><td>5340</td><td>2021</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr>
</table>

- Comparé aux enfants non exposés au valproate, parmi 388 enfants exposés au valproate : HR ajusté = 3,0 ; $IC_{95\%}$ = 1,7-5,4 et HR ajusté pour l'autisme de l'enfant = 4,9 ; $IC_{95\%}$ = 2,3-10,3

<table>
<tr><th></th><th>No.</th><th></th><th></th></tr>
<tr><th></th><th>Unexposed</th><th>Exposed</th><th>Adjusted Hazard Ratio (95% CI)</th></tr>
<tr><td>Valproate</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Total</td><td>655 107</td><td>388</td><td></td></tr>
<tr><td>Childhood autism</td><td>2058</td><td>7</td><td>4.9 (2.3-10.3)</td></tr>
<tr><td>Autism spectrum disorder</td><td>5423</td><td>12</td><td>3.0 (1.7-5.4)</td></tr>
</table>

- Risques similaires pour les 183 enfants de mères traitées à forte dose > 750 mg/j (HR ajusté = 2,5 ; $C_{95\%}$ = 1,03-6,1) pour les troubles du spectre autistique et 4,3 ; $IC_{95\%}$ = 1,4-13,4) pour l'autisme de l'enfance) comparé aux 325 enfants des mères utilisant des doses faibles de valproate < ou = 750 mg/j (HR ajusté = 3,2 ; $IC_{95\%}$ = 1,7-6,2) pour les troubles du spectre autistique et 5,4% ; $IC_{95\%}$ = 2,4-12,1) pour l'autisme de l'enfance
- Pas de relation dose étudiée
</td></tr>
<tr><td>Deshmukh et al. (2016)</td><td>Cohorte observationnelle

USA (Registre de monothérapies à la LTG, au valproate ou à la CBZ pendant la grossesse)</td><td>51 enfants nés de mères épileptiques exposés au valproate

<u>Témoins</u> : Pas de groupe témoin (comparaison avec autres AED : CBZ, T LTG)</td><td><u>Dose</u> : moyenne au cours du premier trimestre = 771 mg/j (100-1500 mg/j)

<u>Tests</u> : Etude du comportement adaptatif de enfants exposés au valproate, âgés de 3 à 6 ans, mesuré à l'aide de la méthode de l'échelle de</td><td>Une dose plus élevée de valproate a été associée à des scores ABC (p = 0,020), de socialisation (p = 0,009) et de moteur (p = 0,041) significativement plus faibles avant ajustement pour les facteurs de confusion. Après ajustement en fonction de l'âge de la mère, de l'éducation, de la consommation d'acide folique, de l'exposition à la cigarette et à l'alcool, de l'âge gestationnel et de l'analyse du score de propension à la naissance, l'augmentation de la dose de valproate était associée à la diminution des scores de Vineland dans tous les domaines, mais les relations n'étaient pas statistiquement significatives.</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>comportement adaptatif de Vineland.
II. Analyse du comportement adaptatif moyen
(ABC), scores standards dans les domaines de la communication, la vie quotidienne, la socialisation et la motricité, et les niveaux adaptatifs</td><td>Relation dose-réponse significative entre l'exposition au cours du premier trimestre de la grossesse et le score composite ou certaines de ses dimensions (socialisation, score locomoteur).
Au-delà de 1000 mg/j, toutes les dimensions du test significativement négativement corrélées avec la dose de valproate reçue. Lorsque les enfants exposés in utero à plus de 1000 mg/j sont exclus de l'analyse, les performances au test sont identiques pour les 3 médicaments étudiés (CBZ, LTG et valproate).</td></tr>
<tr><td>Christensen et al. (2019)</td><td>Cohorte observationnelle

Danemark (1/01/1997-31/12/2006)</td><td>580 exposés au valproate

Âge enfant : 10,1 ans; moyenne d'âge, 9,4 ans (7,2-12,8 ans)

<u>Témoins</u> : 912 722 enfants non exposés</td><td><u>Doses</u> : non précisée (dose quotidienne moyenne estimée à partir de la quantité totale de valproate achetée depuis 30 jours avant la grossesse jusqu'à la naissance, divisée par le nombre de jours de la même période, information obtenue à partir du registre national des prescriptions danois)

<u>Tests</u> : diagnostic des TDAH</td><td>- 8,4% (n = 49) des enfants exposés in utero au valproate présentaient un TDAH vs 3,2% chez des enfants non exposés (n = 29396) → ↑ de 48% de risque de TDAH (risque ajusté 1,48 ; $IC_{95\%}$ = 1,09-2,00) comparé aux témoins
- Risque absolu de TDAH à 15 ans = 11% ($IC_{95\%}$ = 8,2%-14,2%) chez les enfants exposés au valproate pendant la grossesse vs 4,6% ($IC_{95\%}$ = 4,5%-4,6%) chez les témoins
- TDHA :
  - aHR = 1,52 ($IC_{95\%}$ = 1,05-2,19) chez les enfants de 431 femmes ayant utilisé du valproate en monothérapie
  - relation dose-effet

<table>
<tr><th>Exposition</th><th>Naissance en vie (n)</th><th>Personnes-années</th><th>TDAH (n)</th><th>HR ($IC_{95\%}$)</th><th>HR ajusté* ($IC_{95\%}$)</th></tr>
<tr><td>Fortes doses (>750 mg/j)</td><td>204</td><td>2,571</td><td>20</td><td>2,57 (1,66-3,96)</td><td>1,68 (1,04-2,71)</td></tr>
<tr><td>Faibles doses (≤750 mg/j)</td><td>227</td><td>2,5735</td><td>18</td><td>2,19 (1,37-3,49)</td><td>1,37 (0,82-2,27)</td></tr>
<tr><td>Non exposés</td><td>899941</td><td>10086,866</td><td>28752</td><td>1</td><td>1</td></tr>
</table>
* Ajusté sur l'âge de la mère à la conception, les antécédents psychiatriques de la mère, l'épilepsie de la mère, le diabète de la mère, le sexe de l'enfant, l'année de naissance et la parité.</td></tr>
</table>

OR : odd ratio ; RR : risque relatif ; RA : risque absolu (incidence cumulative) ; HR = hazard ratio ; AED = médicament antiépileptique ; QI : quotient intellectuel ; CBZ : carbamazépine ; LTG : lamotrigine ; TDAH : Trouble de déficit de l'attention / hyperactivité

Annexe 16 : Synthèse des études expérimentales de toxicité sur le neurodéveloppement par voie orale

Références	Espèce (nombre)	Protocole d'exposition	Concentrations (mg/kg/j)	Effets observés
Vorhees (1987b)	Rates Sprague-Dawley gestantes	GD 7-18	0, 150 et 200	Aucune toxicité maternelle, aucun effet sur la reproduction, sur la croissance ou la survie des petits Après sevrage, chez les petits : - ↓ activité centrale mais pas au niveau périphérique ; - ↓ activité horizontale mais non verticale ; - Périodes de temps de nage allongé dans des tunnels, - ↑ erreurs dans le labyrinthe de nage (♀) - ↓ fréquence d'alternance spontanée et ↓ sursaut en réponse aux stimuli auditifs et tactiles
Roullet *et al.* (2010)	Souris gestantes (plusieurs souches)	GD11	800 (alimentation)	Réponse retardée au test recherche d'un nid (nest-sseking), déficit de sociabilité, discrimination olfactive altérée, pas de différence dans l'activité locomotrice
Tsujino *et al.* (2007 cité dans Ergaz *et al.*, 2016)	Rates Wistar gestantes	GD9	800 (eau)	Hyperactivité dans un nouvel environnement Nombre moyen plus élevé d'aliments pendant la phase « Jour » et plus faible pendant la phase d'obscurité
Narita *et al.* (2010 cité dans Ergaz *et al.*, 2016)	Rates Wistar gestantes	GD9	800 (eau)	Difficultés d'apprentissage Pas de différence significative dans les interactions sociales
Frisch *et al.* (2009 cité dans Ergaz *et al.*, 2016)	Rates Wistar gestantes	Toute la gestation	470 et 720 (eau)	Troubles de la mémoire et retard de l'apprentissage moteur chez les petits de mères exposées à 720 mg/kg/j, A 470 mg/kg/j, amélioration de la performance du labyrinthe aquatique (water Maze test)
Chomiak *et al.* (2010 cité dans Ergaz *et al.*, 2016)	Rats Sprague-Dawley	PND6 - 2 semaines	150	Réduction du comportement de jeu social
Bambini-Junior *et al.* (2011)	Rates Wistar gestantes	GD 1,.5	600	Défaut de contacts sociaux, Diminution de l'exploration spaciale, l'apprentissage.

				Manque de flexibilité dans la prise de décision stratégique et sociale.
Cartocci *et al* (2019)	Rates Wistar gestantes	GD 12,5	250	Modulation hépatique des protéines impliquées dans le métabolisme du cholestérol. Cette modification est retrouvée au niveau cérébral dans l'amygdale, le cortex préfrontal, le cervelet, l'hippocampe. Elle est dépendante de l'age et du sexe
Kim *et al.* (2011)	Rats Sprague-Dawley	ED 7 ; 9,5 ; 12 et 15	400	Existence d'une fenêtre critique d'exposition pour le développement des effets du valproate sur le comportement qui se situe à ED12. Exposition ED12 : Changement le plus significatif sur le comportement (diminution de la sociabilité), augmentation de la sensibilité à la douleur Exposition ED9,5 : effet toxique (diminution du nombre de rat viable) Exposition ED15 : peu d'effet sur le comportement

GD : gestational day ; PND : post natal day ; ED : embryonic day

Annexe 17 : Synthèse des études expérimentales de cancérogénicité par voie orale

Références	Espèce (nombre)	Protocole d'exposition	Concentrations (mg/kg/j)	Effets observés	LOAEL / NOAEL (mg/kg/j)
Acide valproïque					
Site disséminé de l'ECHA, Anonyme, Étude industrielle (1999)	Rats Sprague Dawley (n = 50/sexe/dose ; 100 témoin/sexe)	107 semaines (alimentation)	♂ : 0, 81 et 161 ♀ : 0, 85 et 172	- 161 ou 172 mg/kg/j : ↓ poids corporel moyen (♂ : 7,8% ; ♀ : 10,9% à J737) et gain de poids corporel (♂ : 9,4% ; ♀ : 14,9% de J0-735) - Lésions non tumorales : grande variété de lésions spontanées considérées non liées au traitement - Lésions tumorales : Non liées au traitement • carcinomes et adénocarcinomes mammaires (11% chez témoins, 24% à 81 mg/kg/j et 14% à 161 mg/kg/j), adénomes surrénaliens (♂ : même fréquence pour tous lots ; ♀ : 44% chez témoins, 55% à 85 mg/kg/j et 45% à 172 mg/kg/j) et adénomes hypophysaires chromophobes (♂ : 29% chez témoins, 47% à 81 mg/kg/j et 28% à 161 mg/kg/j ; ♀ : 81% chez témoins, 80% à 85 mg/kg/j et 78% à 172 mg/kg/j) → % ne dépasse pas ceux décrits dans la littérature et fréquence augmentée qu'à la 1e dose. • phéochromocytomes (2, 7 et 6% respectivement) et adénomes thyroïdiens à cellules « C » (5, 8 et 12% respectivement) → apparition fréquente chez rats âgés et fréquence ne dépasse pas limites habituellement rencontrées • fibrosarcomes (♂ : 2 chez témoins, 5 à 81 mg/kg/j ; ♀ : 2 à 85 mg/kg/j) →tumeur « rare » mais délai apparition entre 444-717 jours normal	NOAEL♂ = 161 NOAEL♀ = 172
Site disséminé de l'ECHA, Anonyme, Étude industrielle (1999)	Souris ICR (n = 49/sexe/dose ; témoins : 98/sexe)	24 mois mais du fait de nombre décès spontanés, ♀ : 19 mois et ♂ : 23 mois (alimentation)	♂ : 0, 80 et 159 ♀ : 0, 81 et 163	- Survie en fin de traitement : 29-43% chez ♂ et 31-39% chez ♀ - ↓ poids corporel moyen pendant semaines 26 à 65 (♂ : 5,5% à 80 mg/kg/j et 8,2% à 159 mg/kg/j) - Changements de comportement (pâleur, opacité et rougeur des yeux, diminution de l'activité, perte de cheveux, respiration laborieuse) considérés non liés au valproate - Lésions non tumorales : Grande variété non liées au médicament. - Lésions tumorales : • ↑ incidence des adénomes et carcinomes hépatiques (♂ : 20, 23 et 31% ; ♀ : 9, 10 et 14%) et adénomes pulmonaires (♂ : 11, 21 et 23% ; ♀ : pas différence selon les doses), adénomes et carcinomes pulmonaires (♂ : 56, 60 et 67% ; ♀ 39, 50 et 29%) • tumeurs hypophysaires, mammaires, surrénaliennes et des organes hématopoïétiques (incidence semblable)	NOAEL♂ = 159 NOAEL♀ = 163

Annexe 18 : Mention « peau »

Conformément au guide méthodologique de l'Anses (Anses, 2017b), les critères de l'ECETOC sont appliqués pour déterminer un apport relatif par la voie cutanée par rapport à l'inhalation. Ainsi, la quantité de valproate absorbée après exposition des mains et des avant-bras (2000 cm²) pendant 1 heure correspondant à une exposition par inhalation à la VLEP-8h de 1 $mg.m^{-3}$ a été calculée en utilisant le logiciel IH Skin Perm (version 1.23) d'une part et le calcul utilisé habituellement d'autre part. Le logiciel IH Skin Perm développé par l'AIHA utilise un modèle d'aide à la décision de type QSAR (quantitative structure-activity relationship).

Dans les 2 cas, il est nécessaire de disposer du flux de perméation cutanée (J). En l'absence de donnée disponible dans la littérature, ce flux a été estimé en prenant en compte des données physicochimiques et la modélisation (conformément à la méthodologie). L'équation permettant de calculer le flux de perméation cutanée (J) à partir du Kp est décrite ci-desous :

$$\boldsymbol{Jmax = Kp \times S}$$

Avec Jmax : flux maximal ($mg/cm^2/h$)

S : solubilité dans l'eau (mg/m^3)

Kp : coefficient de perméabilité (cm/h)

Les équations recensées dans la littérature sont construites sous la forme :

log Kp = a (hydrophobicité) – b (taille moléculaire) – c

Ainsi, la majorité de ces équations se basent sur les mêmes paramètres physicochimiques : le logarithme décimal du coefficient de partage n-octanol-eau (log Kow) et le poids moléculaire (PM), pour prédire le logarithme décimal du coefficient de perméabilité (Log Kp). Ces équations ne sont validées que pour certaines valeurs de poids moléculaire et de log Kow et ne sont donc pas utilisables pour toutes les molécules.

Tableau 23 : Synthèse des estimations de flux de perméation J

Référence	Équation	Limite de validité PM	Limite de validité Log Kow	Log Kp (ou Kp en cm/h pour Rob révisé)	Flux de perméation cutanée J
Guy et Potts (1993)	Log Kp = 0,71*Log Kow - 0,0061*PM – 2,74	18 à 750	- 3 à 6	-1,80132 donc Kp = 0,016 cm/h	**0,032 mg/cm²/h soit 0,03 mg/cm²/h**
Vecchia et Bunge (2003)	Log Kp = 0,514*Log Kow - 0,005*PM - 2,44	18 à 500	- 1,3 à 4,27	-1,8575 cm/h donc Kp = 0,014	**0,028 soit 0,03 mg/cm²/h**
Robinson Revised (Wilschut *et al.,* 1995)	1 / Kp = 1 / (Kpsc + Kpol) + 1 / Kaq Kp = 1/((1/ (Kpsc + Kpol) + 1/ Kaq))	50 à 450	0 à 4	Kp = 0,0104 (soit log Kp de -1,98 cm/h) Kp = 0,0106	**0,0208 mg/cm²/h soit 0,03 mg/cm²/h**
	Avec : - Log Kpsc= - 1,326 + 0,6097*Log Kow - 0,1786 $PM^{0,5}$ = -1,952 □ Kpsc = 0,0112 - Kpol = 0,0001519 / $\sqrt{PM}$ = 1,18.10-5 Kaq = 2,5 / $\sqrt{PM}$ = 0,19				

Pour le valproate, le poids moléculaire (PM) = 166,2 g/mol, Log Kow = 2,75 ; solubilité dans l'eau = 2000 mg/L = 2 mg/cm³

Les valeurs de flux (J) estimé à partir de ces équations convergent vers la valeur de 0,03 mg/cm²/h. La quantité absorbée après exposition des mains et des avant-bras (2000 cm²) pendant 1 heure est estimée à :

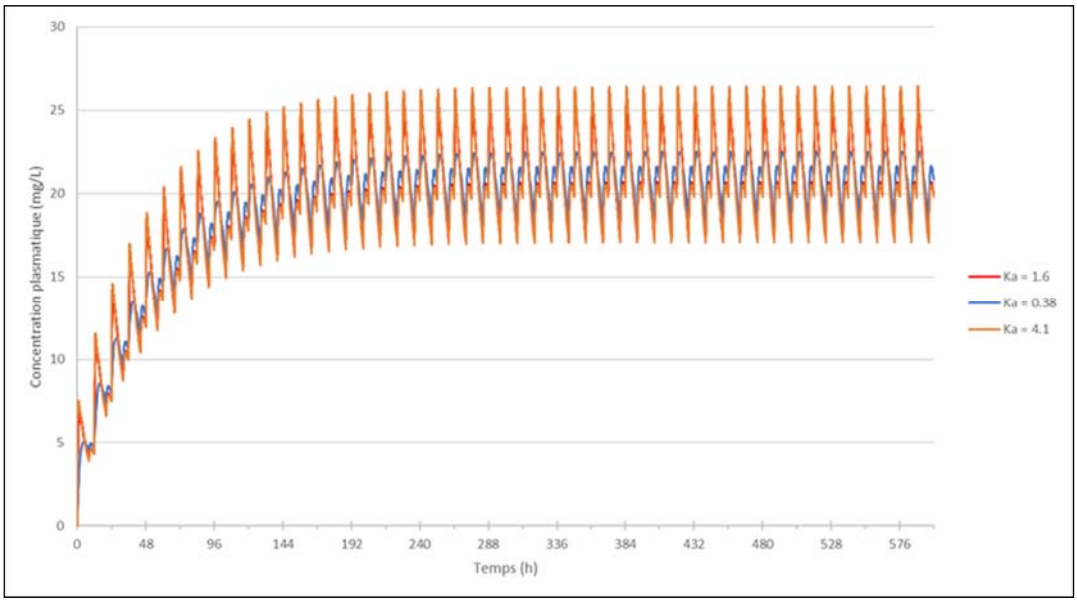
- 60 mg (0,03 (mg/cm²/h) x 2000 cm² x 1h) selon le calcul classique,
- 77,6 mg en utilisant IH Skin Perm avec le scenario « déposition continue.

Par ailleurs, en considérant que le volume d'air inspiré en 8 heures est de 10 m³ et que la fraction de valproate absorbée par le poumon est de 100%, la quantité absorbée pour une exposition à une concentration équivalent à la VLEP-8h sur une période de travail de 8 heures correspond à 10 mg (1 mg/m³ x 10 m³ x 100%).

La dose absorbée par la voie cutanée correspond à 600% de la dose absorbée par inhalation selon le calcul classique (Dose absorbée Vcut / Dose absorbée V inh = 60/10 = 600%) et 776% selon IH Skin Perm.

Annexe 19 : simulations des concentrations plasmatiques de valproate total d'après le modèle PK d'Ibarra *et al.* (2013)

Figure 7 : Concentrations plasmatiques de valproate total en fonction du temps, estimées selon le modèle d'Ibarra *et al.* (2013) pour un sujet de sexe féminin, à raison de deux prises quotidiennes de 79 mg de valproate par voie orale (l'une à 9h00, l'autre à 21h00) et selon 3 valeurs différentes de constante d'absorption ($Ka_{(min)}$ = 0,38 h^{-1} ; $Ka_{(moy)}$ = 1,6 h^{-1} ; $Ka_{(max)}$ = 4,1 h^{-1}).



Note

CONNAÎTRE, ÉVALUER, PROTÉGER

AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ SANITAIRE
de l'alimentation, de l'environnement et du travail

14 rue Pierre et Marie Curie 94701 Maisons-Alfort Cedex
www.anses.fr — @Anses_fr

ISBN 979-10-286-0375-5 - Dépôt légal : mars 2021 - © Anses Éditions 2021