

## Chute significative des concentrations plasmatiques d'acide valproïque à la suite de l'introduction du méropénem

Michel LeBlanc, Mélanie Gilbert

### Résumé

**Objectif :** Présenter un cas démontrant l'interaction entre l'acide valproïque et le méropénem et discuter des mécanismes d'action qui la sous-tendent.

**Résumé du cas :** Il s'agit d'une patiente âgée de 51 ans se présentant pour un *status épilepticus* réfractaire. L'administration de nombreux anticonvulsivants a dû être interrompue en raison d'effets indésirables importants (syndrome d'infusion au propofol et syndrome d'hypersensibilité aux anticonvulsivants). On a donc recouru à une forte dose d'acide valproïque en association avec le lévétiracétam. Au cours de l'hospitalisation, on a utilisé le méropénem en raison de son meilleur profil d'innocuité neurologique. L'introduction de cet antibiotique a fait chuter les concentrations plasmatiques d'acide valproïque de façon importante, sans conséquences directes pour la patiente.

**Discussion :** Dans la documentation scientifique, on rapporte plusieurs cas similaires à celui de cette patiente. Le mécanisme d'action qui explique cette interaction n'est pas complètement élucidé. Quelques hypothèses ont néanmoins été soulevées. L'échelle de probabilité des interactions médicamenteuses indique une relation probable entre la chute soudaine des concentrations plasmatiques d'acide valproïque et l'introduction du méropénem chez cette patiente.

**Conclusion :** Les cliniciens doivent demeurer vigilants face à cette interaction cliniquement importante. Considérant le risque de chute soudaine des concentrations plasmatiques d'acide valproïque, on devrait éviter autant que possible sa coadministration avec le méropénem.

**Mots clés :** acide valproïque, méropénem, interaction, concentration plasmatique, *status épilepticus*

### Introduction

L'acide valproïque est un anticonvulsivant non aromatique, qui est indiqué en monothérapie et en traitement d'ajout des crises épileptiques partielles complexes et des absences. Il fait également partie de l'arsenal thérapeutique disponible pour le traitement des crises épileptiques généralisées tonicocloniques<sup>1</sup>. Le méropénem est, quant à lui, un antibiotique à large spectre d'action de la classe des carbapénems. Selon la littérature scientifique, les carbapénems peuvent diminuer le seuil épileptogène. L'administration d'imipénem à des doses supérieures à 50 mg/kg/

jour ou dont la posologie n'a pas été adaptée lors d'une insuffisance rénale engendre des effets indésirables neurologiques centraux chez 2 à 4 % des patients<sup>2</sup>. Comparativement à l'imipénem, le méropénem possède une affinité plus faible pour le récepteur à l'acide  $\delta$ -butyrique (GABA). Sa neurotoxicité centrale est significativement moins fréquente, ce qui en fait le premier choix de traitement parmi les carbapénems pour les patients ayant des troubles convulsifs<sup>3</sup>. Toutefois, l'interaction entre l'acide valproïque et le méropénem, bien qu'elle soit décrite dans la littérature, est méconnue, et le mécanisme d'action qui la sous-tend est peu expliqué<sup>4</sup>. Le cas décrit dans cet article démontre le résultat de cette interaction, c'est-à-dire une diminution rapide des concentrations plasmatiques d'acide valproïque chez une patiente s'étant initialement présentée pour un *status épilepticus* sévère. Une revue de la littérature permettra de mieux comprendre les bases de cette interaction et de la gérer correctement afin de prévenir de graves conséquences neurologiques chez des patients à risque.

### Présentation du cas

Il s'agit d'une femme de 80,7 kg, âgée de 51 ans et connue pour souffrir d'un diabète de type II et de leucémie myéloïde chronique, pour laquelle elle a subi une greffe en 2001. En 2003, elle a présenté une réaction du greffon contre l'hôte (GVHD) pour laquelle elle est traitée avec de faibles doses de tacrolimus (1 mg par jour). On note à son dossier une intolérance possible à la codéine. Elle se présente pour un *status épilepticus* réfractaire, qui nécessite son intubation. Son état requiert son transfert vers un centre hospitalier tertiaire en raison de l'absence de contrôle de l'activité épileptique à l'électroencéphalogramme (EEG) malgré des doses élevées de propofol, d'un bolus d'environ 10 mg/kg de phénytoïne et d'une perfusion de midazolam. À l'arrivée à l'unité des soins intensifs, on complète la dose de charge de phénytoïne et on instaure des doses régulières. On tente également sans succès une perfusion de pentobarbital. On reprend alors la perfusion de propofol, qui est administrée à la patiente à des doses allant jusqu'à 8,5 mg/kg/h. La dose de propofol demeure supérieure à 5 mg/kg/h pendant environ

*Michel LeBlanc, B.Pharm, M. Sc., pharmacien au CSSS de Memphrémagog et clinicien associé à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal*

*Mélanie Gilbert, B.Pharm., M. Sc., pharmacienne au Centre hospitalier Universitaire de Sherbrooke et clinicienne associée à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal. Elle est également responsable du cours « Pharmacothérapie appliquée » du baccalauréat en pharmacologie de l'Université de Sherbrooke*

60 heures. L'équipe médicale remarque alors les signes d'une acidose métabolique (diminution du pH, augmentation des lactates), une augmentation de la créatine kinase (CK), de la kaliémie et des triglycérides, des signes d'insuffisance rénale et hépatique et une hypotension réfractaire à une diminution appréciable du débit de la perfusion de propofol. Bien que l'augmentation des CK et l'acidose lactique puissent être présentes lors de crises tonico-cloniques généralisées, l'équipe médicale conclut à un syndrome d'infusion au propofol<sup>5</sup>.

Après l'arrêt de l'administration du propofol, on introduit d'autres anticonvulsivants, tels que le lévétiracétam, l'acide valproïque et le phénobarbital. Le tableau I résume les modifications de la thérapie antiépileptique durant l'hospitalisation de la patiente.

Au jour quatre, on cesse l'administration de tacrolimus en raison d'un risque possible de convulsion de 3 à 15 % rapporté dans la littérature médicale<sup>6</sup>, et ce, malgré la faible concentration plasmatique de la patiente (2,1 µg/l) (tableau II). Une thérapie de remplacement rénale continue (hémofiltration veino-veineuse) est entreprise au jour cinq et remplacée par de l'hémodialyse conventionnelle au jour sept, ce qui rend difficile l'interprétation des concentrations plasmatiques de phénytoïne. En effet, la formule usuelle d'ajustement de la phénytoïne selon l'albumine sérique (équation de Sheiner-Tozer) ne peut être utilisée que chez les patients ne souffrant pas d'insuffisance rénale cliniquement significative et qui ne reçoivent pas d'autres médicaments fortement liés à l'albumine, tels que l'acide valproïque<sup>7</sup>.

Au jour 15, un rash important, une éosinophilie et une fièvre persistante mènent à l'arrêt de l'administration de la phénytoïne et du phénobarbital, puisqu'on suspecte un syndrome d'hypersensibilité aux anticonvulsivants<sup>8</sup>. L'administration des deux médicaments est interrompue presque simultanément, puisqu'il existerait une réaction croisée de 40 à 80 % entre les anticonvulsivants aromatiques<sup>8</sup>. Les corticostéroïdes sont introduits pour le traitement de cet effet indésirable et retirés de façon graduelle pour éviter la réémergence de la réaction<sup>8</sup>. On majore de façon appréciable les doses d'acide valproïque, qui vont même jusqu'à dépasser la dose maximale de 60 mg/kg/jour recommandée dans la littérature scientifique<sup>1</sup>, puisqu'on note encore une activité épileptique à l'EEG.

Au jour 27, l'équipe d'infectiologie introduit l'imipénem pour traiter une sinusite. Avec l'accord de l'infectiologue, cet antibiotique est remplacé rapidement par le méropénem. À ce moment, la concentration plasmatique d'acide valproïque est dans l'intervalle des valeurs thérapeutiques depuis six jours et se chiffre à 366 mmol/l. Au jour 31, soit cinq jours après l'introduction du méropénem, le dosage de contrôle d'acide valproïque est de 41,6 µmol/l, ce qui correspond à une baisse de concentrations plasmatiques de 88 %. Le dosage est répété au jour 34, et le résultat est toujours sous les valeurs thérapeutiques, soit à 10,4 mmol/l. L'interaction entre l'acide valproïque et le méropénem est incriminée pour expliquer ce résultat. On interrompt alors l'administration de méropénem. Malgré cette

diminution importante de la concentration plasmatique d'acide valproïque, l'état de la patiente demeure stable, et la dose d'acide valproïque est réduite à raison de 50 mg/kg/jour. La patiente est transférée des soins intensifs à l'unité de neurologie au jour 36, et l'administration d'acide valproïque est complètement interrompue à ce moment. La patiente reçoit son congé de l'hôpital au jour 39 et ne prend que du lévétiracétam.

## Analyse

Le méropénem est très probablement à l'origine de la chute des concentrations plasmatiques d'acide valproïque. En effet, cet antibiotique a été introduit peu de temps avant la diminution soudaine des concentrations plasmatiques d'acide valproïque. D'autres hypothèses pour expliquer cette interaction médicamenteuse ont été émises. Parmi les autres médicaments administrés à la patiente, on retrouve le phénobarbital et la phénytoïne. On observe fréquemment des interactions médicamenteuses avec ces agents antiépileptiques. Ils sont reconnus pour être des inducteurs enzymatiques puissants, pouvant diminuer les concentrations plasmatiques d'acide valproïque<sup>1</sup>. Généralement, il peut s'écouler des jours, voire des semaines, avant qu'apparaissent les premiers signes cliniques d'une telle interaction pharmacocinétique. Comme l'administration de ces agents avait été interrompue depuis plus de deux semaines avant la chute des concentrations plasmatiques d'acide valproïque et que les concentrations plasmatiques d'acide valproïque étaient thérapeutiques à leur retrait, on peut se permettre d'écarter cette hypothèse. En ce qui concerne le lévétiracétam, la littérature médicale ne rapporte aucune interaction avec l'acide valproïque<sup>1</sup>. Enfin, on ne note aucune perturbation significative des valeurs de laboratoire, qui aurait pu expliquer la chute des concentrations plasmatiques d'acide valproïque.

La première publication relatant l'interaction entre l'acide valproïque et les carbapénems est parue en 1997<sup>9</sup>. On y décrit une diminution des concentrations plasmatiques de l'acide valproïque et un retour des convulsions chez trois enfants à la suite de l'introduction du panipénem<sup>9</sup>.

Coves-Orts et coll. rapportent un cas très similaire à celui de notre patiente, où une interaction probable entre le méropénem et l'acide valproïque a résulté en des convulsions<sup>10</sup>. Il s'agissait d'une jeune femme de 21 ans admise aux soins intensifs pour des convulsions tonico-cloniques généralisées. Elle a été traitée avec de l'acide valproïque administrée en perfusion continue à raison de 1000 mg par jour. Au jour six, la concentration plasmatique d'acide valproïque était de 364 µmol/l. Le niveau plasmatique était stable jusqu'au jour 13, où on a entrepris l'administration de méropénem à raison de 1000 mg par voie intraveineuse trois fois par jour. Deux jours plus tard, la patiente présentait des convulsions myocloniques. La concentration plasmatique d'acide valproïque était alors à 291 µmol/l. Puis on a augmenté l'acide valproïque à 2880 mg par jour, mais la patiente a présenté un autre épisode tonico-clonique généralisé deux jours après l'augmentation de la dose. La concentration plasmatique d'acide valproïque était alors réduite à 48,5 µmol/l. On a alors augmenté l'acide val-

**Tableau I : Pharmacothérapie pertinente et chronologie des événements**

| Médicaments         | Posologie         | Avant          | J1             | J2    | J3 | J4                  | J5 | J6                   | J7                               | J8               | J9             | J10                                       | J11                                | J13             | J14                 | J15 | J16   | J17   | J18 | J19               | J20               | J21 | J23               | J26-33           | J34-35            | J36   |
|---------------------|-------------------|----------------|----------------|-------|----|---------------------|----|----------------------|----------------------------------|------------------|----------------|---|------------------------------------|-----------------|---------------------|-----|-------|-------|-----|-------------------|-------------------|-----|-------------------|------------------|-------------------|-------|
| Tacrolimus          | 1 mg<br>PO DIE    | X              | X              | X     | X  | Arrêt               |    |                      |                                  |                  |                |   |                                    |                 |                     |     |       |       |     |                   |                   |     |                   |                  |                   |       |
| Midazolam           | Perfusion         | X              | Arrêt          |       |    |                     |    |                      |                                  |                  |                |   |                                    |                 |                     |     |       |       |     |                   |                   |     |                   |                  |                   |       |
| Pentobarbital       | Perfusion         |                | B<br>600<br>mg | Arrêt |    |                     |    |                      |                                  |                  |                |   |                                    |                 |                     |     |       |       |     |                   |                   |     |                   |                  |                   |       |
| Propofol            | Perfusion         | X              |                | X     | X  | Arrêt               |    |                      |                                  |                  |                |   |                                    |                 |                     |     |       |       |     |                   |                   |     |                   |                  |                   |       |
| Phénytoïne          | 100 mg<br>IV TTD  | B<br>900<br>mg | X              | X     | X  | X<br>B<br>800<br>mg | X  | X                    | X                                | X                | X              | 100/<br>150/<br>100<br>B<br>850<br>mg     | 200<br>mg<br>BID<br>B<br>850<br>mg | X               | X<br>B<br>750<br>mg | X   | Arrêt |       |     |                   |                   |     |                   |                  |                   |       |
| Lorazépan           | 1 mg IV<br>q4h    |                |                |       |    |                     | X  | 1<br>mg<br>IV<br>q6h | 0.5<br>mg<br>IV<br>q6h           | X                | Arrêt          |   |                                    |                 |                     |     |       |       |     |                   |                   |     |                   |                  |                   |       |
| Lévétiracetam       | 1000 mg<br>PO BID |                |                |       | X  | X                   | X  | X                    | 1000<br>DIE<br>500<br>post<br>HD | X                | X              | X   | X                                  | X               | X                   | X   | X     | X     | X   | X                 | X                 | X   | 500<br>mg<br>DID  | 750<br>mg<br>BID | 1000<br>mg<br>BID |       |
| Phénobarbital       | 85 mg IV<br>BID   |                |                |       |    |                     |    |                      |                                  |                  | B<br>850<br>mg | X<br>B<br>850<br>mg                       | X                                  | 85<br>mg<br>TTD | X                   | X   | Arrêt |       |     |                   |                   |     |                   |                  |                   |       |
| Acide<br>valproïque | 250 mg<br>PO TTD  |                |                |       |    |                     | X  |                      |                                  | 500<br>mg<br>BID | X              | B<br>1500<br>mg<br>500<br>AM<br>750<br>PM | 500<br>mg<br>TTD                   | X               | 1250<br>mg<br>BID   | X   | X     | Arrêt |     | 1750<br>mg<br>BID | 2500<br>mg<br>BID | X   | 3000<br>mg<br>BID | X                | 2000<br>mg<br>BID | Arrêt |
| Méropénem           | 1g IV q8h         |                |                |       |    |                     |    |                      |                                  |                  |                |   |                                    |                 |                     |     |       |       |     |                   |                   |     | X<br>J27          | Arrêt<br>J34     |                   |       |

AM : matin; B : bolus; BID : deux fois par jour; DIE : une fois par jour; J1 : Jour 1; PO : par la bouche; IV : Intraveineux;  
PM : après-midi; Post HD : Après la dialyse; q4h : aux quatre heures; q6h : aux six heures; q8h : aux huit heures; TTD : trois fois par jour

**Tableau II : Analyses de laboratoire pertinentes**

| Medicaments /Unités             | J1              | J2    | J3    | J4    | J5    | J6    | J7    | J8    | J9    | J10   | J11   | J12   | J13   | J14   | J15   | J16   | J17   | J18   | J19   | J20       | J21   | J22  | J25 | J27 | J31  | J34  |
|---------------------------------|-----------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-----------|-------|------|-----|-----|------|------|
| Tacrolimus<br>µg/l              |                 |       | 2,1   |       | 1,2   |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |           |       |      |     |     |      |      |
| Phénytoïne<br>µmol/l            | 40-79           | 27,7  | 28,1  |       |       |       |       | 33,2  |       | 17,4  | 26,5  | 22,5  | 27,7  | 24,9  | 32,8  | 32,8  |       |       |       | <<br>11,8 |       |      |     |     |      |      |
| Albumine<br>35-50 g/l           | 21,1            |       | 19,9  | 30,6  | 25,4  | 20,8  |       |       |       | 19,6  | 20,8  |       |       |       | 25,8  | 25,8  |       | 26,1  |       |           |       |      |     |     |      |      |
| Phéno-<br>barbital<br>µmol/l    | 43-<br>172      |       |       |       |       |       |       |       |       | 36,6  |       | 52,1  | 39,2  | 53,0  | 52,5  | 58,6  | 67,6  | 73,7  | 59,0  |           |       | 34,4 |     |     |      |      |
| Acide<br>valproïque<br>mmol/l   | 350-700         |       |       |       |       |       |       | 81,8  | 65,8  | 79,7  | 18,4  | 251   | 138   | 205   | 296   | 258   | 263   | 340   | 311   |           | 322   | 422  | 376 | 366 | 41,6 | 10,4 |
| Éosinophile                     |                 | 0,021 | 0,023 | 0,010 | 0,004 | 0,013 | 0,013 | 0,017 | 0,026 | 0,027 | 0,032 | 0,025 | 0,041 | 0,041 | 0,047 | 0,060 | 0,053 | 0,061 | 0,038 | 0,052     | 0,037 |      |     |     |      |      |
| Lactate<br>mmol/l               | 0,5-2,2         | 1,04  | 1,72  | 2,13  | 3,29  | 4,26  | 1,72  | 1,20  |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |           |       |      |     |     |      |      |
| Créatine<br>kinase<br>µ/L       | 0-150           | 5400  |       |       | 28024 | 36274 | 18254 | 8526  | 4471  | 1723  | 1627  |       | 389   |       |       | 107   |       |       |       |           |       |      |     |     |      |      |
| PH artériel                     | 7,35-<br>7,45   | 7,33  | 7,23  | 7,22  | 7,28  | 7,33  | 7,73  | 7,49  |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |           |       |      |     |     |      |      |
| AST                             | 0-32 UI/l       | 203   | 166   |       | 405   | 546   | 563   |       | 442   | 324   |       | 195   | 185   | 145   |       | 107   | 84    |       |       |           |       |      |     |     |      |      |
| ALT                             | 0-37 UI/l       | 86    | 77    |       | 126   | 174   | 206   |       | 251   | 227   |       | 184   | 180   | 161   |       |       | 111   |       |       |           |       |      |     |     |      |      |
| Kaliémie<br>mmol/l              | 3,5-3,7<br>5,10 | 2,4   | 3,7   | 4,8   | 5,3   | 3,7   | 4,2   |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |           |       |      |     |     |      |      |
| Créatinine<br>sérique<br>µmol/l | 49-92           | 71    | 89    | 166   | 205   | 155   | 92    | 80    |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |           |       |      |     |     |      |      |
| Triglycérides<br>mmol/l         | 0,6-2,3         | 4,66  |       |       | 3,06  |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |           |       |      |     |     |      |      |

ALT : alanine aminotransférase; AST : aspartate aminotransférase; J1 : jour 1

proïque à 3600 mg par jour. Cependant, les concentrations plasmatiques sont demeurées inférieures à 69,3  $\mu\text{mol/l}$ . On a donc interrompu l'administration du méropénem, et les concentrations plasmatiques d'acide valproïque se sont retrouvées rapidement dans l'écart thérapeutique.

Récemment, une étude rétrospective a été réalisée sur une période d'un an et demi, dont l'objectif était d'évaluer des patients hospitalisés recevant en concomitance un traitement au méropénem et à l'acide valproïque<sup>11</sup>. Trente-neuf patients ont été traités simultanément par le méropénem et l'acide valproïque. Les auteurs ont noté une interaction pharmacocinétique chez la totalité des patients. Chez 19 patients, la chute des concentrations plasmatiques d'acide valproïque était de 66 % en moyenne, et ce, dans les 24 heures qui ont suivi l'administration du méropénem. Cette interaction était cliniquement importante, puisqu'on a noté une détérioration chez 55 % des patients. Les auteurs préconisent de ne pas administrer le méropénem et l'acide valproïque concomitamment, afin d'éviter des détériorations neurologiques toujours possibles.

Un autre cas rapporté dans la littérature scientifique décrit une interaction entre l'acide valproïque et l'ertapénem<sup>12</sup>. Un patient de 41 ans, traité avec de l'acide valproïque à raison de 2000 mg par jour, s'est présenté à l'urgence pour des convulsions tonico-cloniques après l'utilisation pendant sept jours d'ertapénem prescrit lors d'une consultation externe. La concentration plasmatique d'acide valproïque était de 901  $\mu\text{mol/l}$  trois mois avant l'ajout de l'ertapénem. À l'urgence, la concentration plasmatique avait diminué à 485  $\mu\text{mol/l}$ . La dose d'acide valproïque a été augmentée à 2750 mg par jour, et le patient a reçu son congé. Quatre jours plus tard, il a présenté une récurrence de convulsions. À ce moment, la concentration plasmatique d'acide valproïque avait baissé à 74  $\mu\text{mol/l}$ . L'antibiotique lui a été retiré et le lendemain, la concentration plasmatique d'acide valproïque avait atteint 381  $\mu\text{mol/l}$ . Le patient n'a présenté aucune récurrence de convulsion.

Il demeure que le mécanisme de l'interaction n'est pas encore complètement élucidé. L'acide valproïque est métabolisé majoritairement par glucuroconjugaison (70 %) et minoritairement par d'autres voies, telles que la  $\beta$ -oxydation mitochondriale et l'hydroxylation<sup>1</sup>. L'acide valproïque est un inhibiteur enzymatique pouvant mener à des interactions lorsqu'il est administré conjointement à d'autres médicaments métabolisés par le cytochrome P450 hépatique, particulièrement le CYP2C9<sup>1</sup>. L'acide valproïque est également le substrat du CYP2C19 et CYP3A4. Une fois l'acide valproïque conjugué excrété dans la bile (45 à 55 %), les métabolites subissent une recirculation entérohépatique après une déconjugaison par la microflore entérique<sup>1</sup>. De 1 à 4 % seulement du produit sont éliminés sous forme inchangée dans les urines<sup>1</sup>. L'acide valproïque est fortement lié aux protéines plasmatiques (90 à 95 %) et la demi-vie d'élimination varie entre 5 à 20 heures<sup>1</sup>. Quant au méropénem, il est principalement éliminé par excrétion rénale, à la fois par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire active<sup>13</sup>. La demi-vie est d'environ une heure<sup>13</sup>. Le taux de fixation du méropénem

aux protéines plasmatiques est de 2 %<sup>13</sup>. Il est alors peu probable que cette interaction soit expliquée par un déplacement de l'acide valproïque des sites de liaison des protéines plasmatiques, étant donné le taux de fixation plutôt faible du méropénem comparativement à l'acide valproïque. Il est raisonnable de croire qu'il ne s'agit pas d'une interaction médicamenteuse médiée par une induction enzymatique, étant donné que les voies métaboliques principales de ces deux médicaments sont distinctes. De plus, certains cas rapportés relatent une chute des concentrations plasmatiques d'acide valproïque dans un intervalle de 24 heures à la suite de l'introduction du méropénem. Généralement, lors d'une induction enzymatique, quelques jours peuvent s'écouler avant que l'interaction ne se manifeste.

Parmi les mécanismes proposés pour tenter d'expliquer cette interaction, on retrouve comme hypothèse une augmentation de l'élimination rénale de l'acide valproïque gluco conjugué secondaire aux carbapénems<sup>9</sup>. De plus, certains investigateurs ont démontré l'effet de l'imipénem et du panipénem sur le transport transépithélial de l'acide valproïque<sup>14</sup>. Les résultats de l'étude laissent entendre que les carbapénems peuvent inhiber l'absorption de l'acide valproïque par la membrane basolatérale des cellules épithéliales de l'intestin, diminuant ainsi les concentrations plasmatiques après une administration orale. De surcroît, à partir d'études animales, certains auteurs prétendent qu'une diminution de l'hydrolyse de l'acide valproïque glucoronidé par le foie pourrait contribuer à cette interaction<sup>15</sup>. Ce phénomène entraînerait donc une diminution de la recirculation hépatique et par conséquent une diminution des concentrations plasmatiques.

## Discussion

Dans un premier temps, nous avons appliqué l'échelle de probabilité des interactions médicamenteuses (EPIM)<sup>16</sup> pour nous guider dans l'évaluation de causalité liée à l'interaction entre l'acide valproïque et le méropénem. En 2007, Horn et coll. ont développé cet outil dans le but d'assister les cliniciens dans l'évaluation des interactions entre médicaments. L'EPIM consiste en une série de questions spécifiques à se poser lors d'une interaction médicamenteuse potentielle, qui amènent à un pointage de probabilité. Comparativement à l'algorithme de Naranjo, l'EPIM fait appel à nos connaissances sur la pharmacologie des deux médicaments impliqués. Dans ce cas-ci, nous obtenons un score de 5, ce qui indique une relation probable entre la chute soudaine des concentrations plasmatiques d'acide valproïque et l'introduction du méropénem. Dans un deuxième temps, on fait mention de plusieurs rapports de cas dans la littérature médicale, similaires à celui décrit. Par ailleurs, une étude d'observation récente effectuée par des investigateurs belges décrit une diminution prononcée des concentrations plasmatiques d'acide valproïque de plus de 50 % en présence du méropénem, et ce, dans les 24 heures qui suivent l'introduction de l'antibiotique. Une telle interaction est également décrite en présence du panipénem, de l'imipénem et de l'ertapénem. De plus, on ne note aucun changement des paramètres physiologiques de notre patiente, qui aurait pu contribuer

à la diminution des concentrations plasmatiques d'acide valproïque. Enfin, en fonction de la chronologie des événements, il semble peu probable que les autres médicaments paraissant au dossier pharmacologique de la patiente soient à l'origine de cette interaction médicamenteuse apparue subitement.

Dans le présent cas, bien que la chute des concentrations plasmatiques d'acide valproïque soit significative, aucune conséquence néfaste n'a été observée. Il est raisonnable de penser que la prise de lévétiracétam en concomitance avec l'acide valproïque au moment de l'interaction aurait pu procurer un certain effet protecteur. D'ailleurs, il est intéressant de rappeler qu'après la survenue de cette interaction, l'équipe médicale avait décidé de cesser l'administration de l'acide valproïque et de poursuivre seulement celle du lévétiracétam, après quoi elle n'a noté aucune récurrence de convulsions. Étant donné que le traitement à l'acide valproïque a été interrompu, il nous est impossible de déterminer le temps nécessaire pour que les concentrations plasmatiques d'acide valproïque se situent à nouveau dans l'écart thérapeutique après l'abandon du méropénem. Cependant, à la lumière des cas recensés, on rapporte que les concentrations d'acide valproïque pourraient se retrouver à l'intérieur de l'écart thérapeutique déjà le lendemain de l'arrêt de la prise du méropénem. Certains auteurs ont aussi rapporté qu'une augmentation des doses d'acide valproïque pendant le traitement au méropénem ne réussissait pas à faire augmenter les concentrations plasmatiques d'acide valproïque. En somme, en fonction de ces données, la meilleure approche est d'éviter l'association d'acide valproïque et de méropénem.

## Conclusion

Cet article présente un rapport de cas relatant une interaction pharmacocinétique entre l'acide valproïque et le méropénem, qui a résulté en une chute significative des concentrations plasmatiques d'acide valproïque. Les cliniciens doivent être attentifs à cette interaction pharmacocinétique cliniquement importante encore méconnue à ce jour. Étant donné le risque de chute soudaine des concentrations plasmatiques, une approche prudente consiste à remplacer le méropénem par un autre antibiotique chez des patients déjà stabilisés sous acide valproïque. Il demeure difficile de prédire la réponse clinique des patients à la suite d'une interaction médicamenteuse, ainsi une surveillance étroite des concentrations plasmatiques d'acide valproïque est de mise. Si on doit avoir recours à un traitement au méropénem ou à une autre carbapénem, on devrait prendre en considération l'utilisation d'un autre anticonvulsivant.

Pour toute correspondance :  
Mélanie Gilbert  
Département de pharmacie  
3001, 12<sup>e</sup> ave Nord  
Sherbrooke (Québec) J1H 5N4  
Téléphone : 819 346-1110, poste 14381  
Télécopieur : 819 820-6447  
Courriel : MGilbert.chus@ssss.gouv.qc.ca

## Références

1. Valproic Acid (drug evaluation). Drugdex system. Thomson micromedex health-care series. Greenwood Village, Colorado (2002-2009).
2. Guglielmo BJ, Jacobs RA. Impact of dosage-monitoring system on frequency of seizures associated with imipenem-cilastatin. *Am J Health-Syst Pharm* 1996;53:2097-98.
3. Norby SR. Neurotoxicity of carbapenem antibacterials. *Drug Saf* 1996;15:87-90.
4. Tatro DS. Drug Interaction Facts 2010. Edition 2010. St-Louis, Missouri: Wolters KluwerHealth. 1889 p.
5. Sneyers B, Perreault MM. Syndrome d'infusion au propofol – Revue de la littérature scientifique. *Pharmactuel* 2009;42:113-25.
6. Tacrolimus (drug evaluation). Drugdex system. Thomson micromedex health-care series. Greenwood Village, Colorado (2002-2009).
7. Von Winkelmann SL, Spriet I, Willems L. Therapeutic drug monitoring of phenytoin in critically ill patients. *Pharmacotherapy* 2008;28:1391-400.
8. Bohan KH, Mansuri TF, Wilson NM. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: implications for pharmaceutical care. *Pharmacotherapy* 2007;27:1425-39.
9. Nagai K, Shimizu T, Togo A. Decrease in serum levels of valproic acid during treatment with new carbapenem, panipenem/betamipron. *J Antimicrob Chemother* 1997;39:295-6.
10. Coves-Orts FJ, Borrás-Blasco J, Navarro-Ruiz A, Murcia-Lopez A, Palacios-Ortega F. Acute seizures due to a probable interactions between valproic acid and meropenem. *Ann Pharmacother* 2005;39:533-7.
11. Spriet I, Goyens J, Meersseman W, Wilmer A, Willems L, Paesschen WV. Interaction between valproate and meropenem: a retrospective study. *Ann Pharmacother* 2007;41:1130-6.
12. Lunde JL, Nelson RE, Storandt HF. Acute Seizures in a patient receiving divalproex sodium after starting ertapenem therapy. *Pharmacotherapy* 2007;27:1202-5.
13. Meropenem (drug evaluation). Drugdex system. Thomson micromedex health-care series. Greenwood Village, Colorado (2002-2009).
14. Torii M, Takiguchi Y, Izumi M, Fukushima T, Yokota M. Carbapenem antibiotics inhibit valproic acid transport in Caco-2 cell monolayers. *Int J Pharm* 2002;233:253-6.
15. Nakajima Y, Mizobuchi M, Nakamura M. Mechanism of the drug interaction between valproic acid and carbapenem antibiotics in monkeys and rats. *Drug Metab Disp* 2004;32:1383-91.
16. Horn JR, Hansten PD, Chan LN. Proposal for a new tool to evaluate drug interaction cases. *Ann Pharmacother* 2007;41:674-80.

## Abstract

**Objective:** To present a case demonstrating the interaction between valproic acid and meropenem, and to discuss the underlying mechanisms of action.

**Summary of the case:** Involved is a patient aged 51 presenting with refractory *status epilepticus*. Administration of numerous anticonvulsants had to be stopped due to significant adverse effects. (propofol related infusion syndrome and anticonvulsant hypersensitivity syndrome). We then tried a strong dose of valproic acid in association with levetiracetam. During hospitalization, we had used meropenem because of its better neurological safety profile. Introduction of this antibiotic caused a significant drop in plasma concentrations of valproic acid, without any direct consequences for the patient.

**Discussion:** Several similar cases have been reported in the scientific literature. The mechanism of action underlying this interaction is not completely understood. Several hypotheses have nevertheless been suggested. The probability scale of drug interactions indicates a probable relation between the sudden drop in plasma concentrations of valproic acid and the introduction of meropenem in this patient.

**Conclusion:** Clinicians must remain vigilant when confronted with this clinically significant interaction. Given the risk of a sudden drop in plasma concentrations of valproic acid, its co-administration with meropenem is to be avoided as much as possible.

**Key words:** valproic acid, meropenem, interaction, plasma concentration, *status epilepticus*